96

THÈSE

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

ANNÉE 1908 — FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS — N° [redacted]

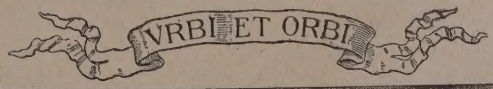
THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le Mercredi 29 Janvier 1908, à 1 heure

PAR

Octave CLAUDE

Ancien Interne des Hôpitaux de Paris
et des Cliniques de la Salpêtrière et de l'hôpital Saint-Louis
Médaille de bronze de l'Assistance publique



L'HOSPITAL SAINT LOVIS EN 1620

RECHERCHES SUR LA COAGULATION DU SANG

Coagulation plasmatique et Sédimentation spontanée

Président : M. GAUCHER, *professeur*

Juges { MM. GARIEL, *professeur*
PIERRE MARIE, *professeur*
ZIMMERN, *agrégé*

Le candidat répondra aux questions qui lui seront faites sur les diverses parties de l'enseignement médical

PARIS
LIBRAIRIE MÉDICALE ET SCIENTIFIQUE
JULES ROUSSET
1, Rue Casimir-Delavigne, 1

1908

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Doyen	M. LANDOUZY
Professeurs	MM.
Anatomie	NICOLAS
Physiologie	Ch. RICHET
Physique médicale	GARIEL
Chimie organique et Chimie générale	GAUTIER
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BLANCHARD
Pathologie et thérapeutique générales	BOUCHARD
Pathologie médicale	BRISSAUD DEJERINE
Pathologie chirurgicale	LANNELONGUE
Anatomie pathologique	Pierre MARIE
Histologie	PRENANT
Opérations et appareils	QUENU
Pharmacologie et matière médicale	POUCHET
Thérapeutique	GILBERT
Hygiène	CHANTEMESSE
Médecine légale	THOINOT
Histoire de la médecine et de la chirurgie	GilbertBALLET
Pathologie expérimentale et comparée	ROGER
Clinique médicale	HAYEM DIEULAFOY DEBOVE LANDOUZY
Maladies des enfants	HUTINEL
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	JOFFROY
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GAUCHER
Clinique des maladies du système nerveux	RAYMOND
Clinique chirurgicale	LE DENTU BERGER RECLUS SEGOND
Clinique ophtalmologique	De Lapersonne
Clinique des maladies des voies urinaires	ALBARRAN
Clinique d'accouchements	PINARD BAR
Clinique gynécologique	POZZI
Clinique chirurgicale infantile	KIRMISSON
Clinique thérapeutique	Albert ROBIN

Agrégés en exercice.

MM.

AUVRAY	CUNEO	LAUNOIS	NOBECOURT
BALTHAZARD	DEMELIN	LECENE	OMBREDANNE
BRANCA	DESGREZ	LEGRY	POTOCKI
BEZANÇON (Fer.)	DUVAL (Pierre)	LENORMANT	PROUST
BRINDEAU	GOSSET	LŒPER	RENON
BROCA (André)	GOUGET	MACAIGNE	RICHAUD
BRUMPT	JEANNIN	MAILLARD	RIEFFEL, chef des travaux anat.
CARNOT	JEANSELME	MARION	
CASTAIGNE	JOUSSET (André)	MORESTIN	SICARD
CLAUDE	LABBE (Marcel)	MULON	ZIMMERN
COUVELAIRE	LANGLOIS	NICLOUX	

Par délibération en date du 8 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions, émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MES PARENTS

A MON CHER MAITRE D'INTERNAT
ET PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR GAUCHER

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

A mes Premiers Maitres

M. le professeur agrégé WIDAL,
M. le professeur agrégé ACHARD,
M. le docteur DALCHÉ,
M. le professeur agrégé POLAILLON (*in memoriam*).

A mes Maitres pendant mon Externat

M. le professeur agrégé RICARD,
M. le professeur agrégé LEJARS,
M. professeur agrégé WURTZ,
M. le docteur CAUSSADE,
M. le docteur LOUIS FOURNIER,
M. le docteur GARNIER,
M. le docteur ROQUES,
M. le docteur TALAMON.

A mes Maitres pendant mon Internat provisoire

M. le docteur MOUTARD-MARTIN,
M. le docteur BRUHL,
M. le docteur SOUPAULT (*in memoriam*).

A mes Maitres pendant mon Internat

Première année

M. le docteur CLAISSE,
M. le professeur agrégé THIROLOIX,
M. le docteur BELIN.

Deuxième année

M. le professeur RAYMOND,
M. le professeur agrégé TROISIER,
M. le professeur agrégé HENRI CLAUDE.

Troisième année

M. le professeur GAUCHER,
M. le docteur CHARPENTIER.

Quatrième année

M. le professeur agrégé LAUNOIS,
A M. le professeur agrégé BONNAIRE.

A MES MAITRES DANS LES LABORATOIRES

CHIMIE

M. le professeur ARMAND GAUTIER.

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

M. le docteur GOMBAULT (*in memoriam*),
M. le docteur ANDRÉ-THOMAS,
M. le docteur PETTIT.

BACTÉRIOLOGIE

M, le professeur agrégé MACAIGNE,
M. le docteur BOREL et mes autres maitres de l'Institut Pasteur.

PHYSIOLOGIE

M. VICTOR HENRI,
M. le Docteur ISCOVESCO.

A MESSIEURS

Le professeur agrégé CASTAIGNE,
Le professeur agrégé CUNEO,
M. le docteur DUJARRIER,
M. le docteur FÉLIX DEVÉ.
M. le docteur LABEY,

RECHERCHES

SUR

La Coagulation du Sang

Coagulation plasmatique et Sédimentation spontanée

L'ÉTUDE CLINIQUE DE LA COAGULATION DU SANG

On entend par coagulation du sang l'ensemble des phénomènes par lesquels le sang se transforme en une masse solide, le caillot, qui, se rétractant ensuite dans les cas normaux, laisse exsuder un liquide, le sérum.

La nature intime de la coagulation n'est pas absolument connue, cependant, après avoir été longtemps discutée, elle semble ne plus devoir être considérée comme un phénomène de mort du sang, mais comme un processus vital. Dastre et ses élèves, Victor Henri, Stassano, Stodel, appuyant leurs observations et leurs expériences sur les travaux de Hayem, Ranvier, Büchner, Jolly, Glénard, Arthus, ont montré, en particulier, que la destination des

leucocytes n'était ni nécessaire, ni suffisante, ni même utile au début de la coagulation.

Et dans toute sa durée la coagulation apparaît comme un phénomène biologique d'un déterminisme complexe.

Le nombre des facteurs qui interviennent dans sa production et dans sa progression explique la multiplicité des théories qu'engendre son interprétation.

Cette multiplicité des influences intervenant dans la coagulation explique aussi les difficultés inhérentes à son étude et fait prévoir les erreurs nombreuses que peuvent commettre ceux qui l'observent. Et cela dans les conditions où peuvent travailler les physiologistes opérant *in anima vili*, et surtout dans la situation précaire où se trouve le clinicien s'efforçant auprès du malade de tirer des indications d'un processus vicié dont il ne connaît pas absolument l'état normal.

Aussi, nombreuses sont les méthodes d'étude clinique de la coagulation du sang.

Nous n'avons pas l'intention d'en passer ici la revue : elles sont exposées dans les traités classiques (4) ; et dans une thèse récente (18), inspirée par M. Sabrazès, M. Geneuil les a analysées en se plaçant au point de vue spécial de l'étude du début de la coagulation du sang.

Nous ne voulons pas non plus en faire l'étude critique que M. Milian a déjà exposée en grande partie il y a peu d'années (38).

Nous croyons pouvoir dire que toutes ou presque toutes sont bonnes dans une certaine mesure, mais que les unes ne permettent qu'une étude très partielle du processus de coagulation (détermination du début par exemple), que les

autres, en apparence plus complètes et faciles à mettre en pratique sont en réalité délicates à manier et souvent par cela même très limitées dans leurs résultats.

C'est ainsi que la méthode des gouttes de Milian, la méthode des capillaires de Sabrazès permettent, en se mettant dans les conditions d'expérience exigées, d'obtenir des résultats sur le début de la coagulation et sur sa terminaison. Mais la prise de sang ne fournit aucun renseignement sur les qualités du caillot et du sérum.

La méthode de l'éprouvette du professeur Hayem est certainement la plus complète car elle permet d'étudier coagulation, caillot et sérum à de multiples points de vue. Mais il suffit d'avoir essayé de la répéter dans les règles pour se rendre compte combien il est difficile de se placer chaque fois dans des conditions d'expérience comparables entre elles.

Ce qui a caractérisé l'emploi de ces méthodes, plutôt que les méthodes elles-mêmes, c'est qu'on s'est borné le plus souvent à étudier le sang capillaire. *A priori* c'est là une excellente chose, car le sang capillaire semble remarquablement fixe : c'est un sang neuf ou plutôt rénové venant directement du poumon par le cœur : il n'est pas encore fatigué par le travail des échanges.

Tel est-il du moins dans les capillaires, mais quand il parvient dans l'éprouvette il a traversé les tissus, et, comme l'a montré Milian (37), s'est chargé de principes nouveaux. Et cela d'autant plus que la prise est plus lente. Notons cependant que l'on peut accélérer cette prise par une large piqûre, ou bien en substituant à la piqûre simple celle pratiquée avec la fine extrémité capillaire d'une pipette

flambée, véritable petit emporte-pièce souvent employé par Wright et ses élèves. Mais ces artifices ne sont pas sans inconvénient dans les diathèses hémorragipares en particulier. Si, d'autre part, on veut hâter l'écoulement par compression on risque de modifier considérablement le sang.

Mais le sang capillaire, si bien soit-il recueilli, est-il à même de fournir les renseignements désirés ? Nous ne le croyons pas : aussi bien Prosper-Emile Weil (48) a fait remarquer que dans l'hémophilie le sang capillaire reproduisait comme *en miniature* les lésions du sang veineux. Souvent même dans ces cas et dans d'autres cas pathologiques la coagulation du sang capillaire reste normale, et, les autres procédés d'examen de ce sang pouvant ne fournir aucun renseignement, on serait conduit à penser que le sang n'est pas modifié alors que l'examen du sang veineux prouve qu'il n'en est rien.

D'autre part la piqûre du doigt ou du lobule de l'oreille ne peut, ne doit même fournir que des quantités relativement minimes de sang. C'est même pour cela qu'elle est si employée : mais alors disparaît la possibilité de faire le plus souvent des observations sériées et d'étudier le plasma et le sérum.

Une seule méthode permet en clinique de se procurer du sang en quantité suffisante pour qu'une prise unique permette de varier l'examen et de faire constamment l'observation en série : c'est la ponction capillaire de la veine. Nous ne parlerons pas de la saignée à la lancette, ou des ventouses scarifiées qui en plus d'autres

nconvénients ne fournissent qu'un sang utilisable pour quelques seules études.

Préconisée naguère par Widal et Bensaude (42) la ponction de la veine est d'ailleurs fréquemment employée, mais d'une façon irrégulière et trop souvent sans tenir compte des corrections que nécessite les résultats fournis par elle.

Ce n'est donc pas à proprement parler une technique nouvelle que nous voulons décrire, mais l'utilisation systématique que nous avons tenté de faire de l'étude de la coagulation du sang veineux recueilli par ponction capillaire.

Si la coagulation reste une dans son essence, elle est multiple dans ses apparences suivant l'espèce sanguine, d'une part, et, d'autre part, les traumatismes provoquant ou modifiant la coagulation.

Notre but a été d'inspirer autant que possible les « artifacts » de façon à mieux faire saillir les différences tenant au sang lui-même.

Notre dessein a été aussi d'obtenir un procédé réglé dont les modifications expérimentales s'inscrivent en quelque sorte sur le sang recueilli et peuvent ainsi donner des renseignements nouveaux.

TECHNIQUE

La technique de la ponction de la veine demeure celle que Bensaude a exposée (3). Voici comment on la peut mettre en pratique.

Choix de la veine. — Une des veines du pli du coude. Il n'y a pas lieu de se préoccuper de l'artère comme dans la saignée à la lancette ou au bistouri. Il faut avant tout choisir la veine la plus saillante ou du moins la plus visible. Le bras droit qui travaille davantage convient donc ordinairement mieux.

Prise. — Aseptiser d'abord la région avec grand soin à l'eau et au savon, à l'éther, à l'alcool, et laisser sécher ou sécher avec compresse stérilisée. Au besoin utiliser un antiseptique à condition de laver ensuite soigneusement la région à l'alcool.

Il n'est pas nécessaire que les veines soient très visibles et très saillantes. Il ne faut donc pas se laisser rebuter chez les femmes et les enfants en particulier. Avec un peu d'habitude on peut souvent très facilement pénètrer dans une toute petite veine. Pour la même raison la ligature au niveau de la partie moyenne du bras est le plus souvent inutile et la compression légère par la main d'un aide suffit le plus souvent. Il y a intérêt à comprimer juste ce qu'il faut

pour faciliter la piqûre et l'issue du sang, et à ne faire la compression qu'au dernier moment pour éviter autant que possible les erreurs provenant de la stase.

Nous utilisons pour les piqûres ordinairement des aiguilles en platine. Nous les débarrassons de leur fil mandrin au dernier moment. L'avantage de ces aiguilles est de pouvoir être stérilisées à sec au moment de l'usage dans la flamme d'une lampe à alcool. Autant que possible prendre une aiguille à biseau court et bien tranchant : la ponction de la peau se fait aussi presque sans douleur et l'on ne risque pas dans un mouvement brusque de traverser le vaisseau. Nous nous servons d'aiguilles de 3 à 4 centimètres et d'un calibre intérieur plus large que celui des aiguilles de Pravaz dans le but d'obtenir un débit sanguin rapide et d'atténuer l'action de la paroi métallique sur le sang : détail important surtout pour les sangs hypercoagulables ou suspectes de rétraction viciée. Il n'y a pas lieu de redouter d'hémorragies secondaires avec ces aiguilles, même chez les hémophiles ainsi que de très nombreuses ponctions nous l'ont démontré.

Nous montons l'aiguille sur une seringue non pas pour recueillir le sang, ce qui fournit de toute façon des résultats altérés, mais pour avoir plus de facilité dans les mouvements. Il est préférable de monter l'aiguille sur le seul cylindre creux d'une seringue de Lüer que l'on a soigneusement paraffiné intérieurement. Le sang est ainsi facilement dirigé sans modification jusqu'au récipient où on veut le recevoir.

L'emploi d'un tube de caoutchouc est défectueux pour l'étude de la coagulation.

Nous n'insisterons pas sur la piqûre elle-même. Comme le fait remarquer Bensaude, il est tout à fait inutile de se préoccuper du sens du courant. Il est même plus commode pour la récolte du sang de piquer à contre-courant.

Sitôt la sensation bien spéciale obtenue d'engagement de l'aiguille dans le vaisseau, le sang s'écoule plus ou moins rapidement.

On présente alors les tubes de récolte.

Choix de tubes. — Les tubes de verres doivent être *à fond plat*, de calibre égal (soit 10 mm. diam. intérieur), de calibre régulier dans toute leur hauteur. Ce sont des détails à surveiller aussi soigneusement que possible, étant donnée l'action de la surface du verre et de l'air sur la coagulation. La hauteur du tube est ordinairement de 6 centimètres environ.

Nous utilisons des tubes en verre ordinaire autant que possible toujours de même provenance, car la nature du verre n'est pas sans importance.

Avant l'usage, les tubes ont toujours été traités de la façon suivante :

1° Lavage à la lessive de potasse diluée ;

2° Lavage à l'eau ;

3° Lavage à l'acide sulfurique étendu ;

4° Lavage à l'eau ;

5° Lavage à l'alcool éther ;

6° Plusieurs lavages à l'*eau distillée;*

7° Séchage et bouchage au coton ;

8° Stérilisation au four à flamber. (On doit rejeter les tubes dont le bouchon a roussi.)

Avant la prise de sang on garnit, avec toutes les précau-

tions d'asepsie nécessaires, la partie inférieure du bouchon avec une couche de vaseline stérilisée qui vient graisser l'orifice supérieur du tube, et permet une fermeture hermétique. Les bouchons de caoutchouc deviennent de la sorte inutiles.

Sitôt la piqûre faite, on présente successivement les tubes aussi verticalement que possible. Le sang s'y diverse directement de l'aiguille ou par l'intermédiaire du tube paraffiné. On veille à le recevoir autant que possible directement au fond du tube, afin d'éviter le contact préalable des parois. Nous nous efforçons de recevoir dans chaque tube une colonne de 4 centimètres environ de haut.

Il est nécessaire de noter soigneusement en plus de la couleur du sang et du mode d'écoulement, le moment exact de l'issue du sang et le temps de remplissage de chaque tube. La température de la pièce où l'on opère et celle du malade ont déjà été prises.

Ordinairement nous prenons au moins trois tubes pour l'étude d'une coagulation simple. Nous prélevons ensuite, si besoin en est, du sang dans d'autres tubes paraffinés, contenant des microbes anticoagulants, etc. Mais il importe de toujours finir par la prise d'un tube simple : tube témoin, et dernier terme de comparaison.

Les tubes sont rebouchés immédiatement après leur remplissage en évitant le contact du bouchon avec le sang, puis posés rapidement et sans secousses verticalement dans leur support.

L'ensemble de la prise de cinq à six tubes, très variable dans les cas pathologiques, dure moins d'une minute dans la moyenne des cas.

Sitôt la quantité de sang voulue obtenue cesser la compression, et enlever l'aiguille alors seulement pour éviter l'hématome sous-cutané. Il est le plus souvent inutile d'obturer la piqûre au collodion. Le sang s'arrête immédiatement et spontanément même chez les hémophiles.

On a donc noté :

La température du malade ;

La température de la pièce ;

L'aspect et le mode d'écoulement du sang ;

Les temps d'écoulement.

Il ne reste plus qu'à marquer soigneusement la hauteur de la colonne sanguine sur le tube de verre et à commencer l'observation en évitant autant que possible l'agitation des tubes et les variations de température.

NOTES SUR L'APPLICATION DE LA MÉTHODE

Nous consacrons un chapitre spécial à l'étude de la segmentation spontanée et n'en parlerons ici que dans la mesure nécessaire pour compléter les indications concernant la méthode générale d'observation.

Mode et durée de l'écoulement du sang. Aspect du sang a sa sortie de l'aiguille. — Le sang sort ordinairement en un jet brusque et l'on peut apprécier dans une certaine mesure sa fluidité. Le plus souvent le jet se ralentit, mais ne s'arrêterait pas spontanément avant un temps assez long. Dans les cas peu fréquents d'hypercoagulabilité l'aiguille peut cependant s'obstruer d'une façon précoce. Ce n'est guère que dans la cyanose et l'hyperglobuline que la récolte est lente et pénible. Dans ces circonstances le sang sort en gouttes épaisses et lentes et l'on a parfois grand mal à remplir les tubes.

Coagulation. — Nous ne décrirons pas en détail la coagulation du sang dans l'éprouvette dont les aspects successifs sont bien connus et nous n'insisterons que sur certains points.

La surface supérieure de la colonne sanguine est d'abord unie, brillante et sensiblement horizontale, mais très rapidement, dès que le sang *mouille* le verre, cette surface se

creuse en un ménisque concave. C'est par cette face libre et par les parties en contact avec le verre que débute la coagulation. Pour se rendre compte du début de la coagulation on incline doucement et légèrement le support en tenant les tubes. La coagulation est supposée complète quand on peut retourner le tube sans que le sang s'écoule et, dans les cas ordinaires, sans que la surface libre soit modifiée dans sa forme.

En réalité on ne sait pas alors si la coagulation est terminée dans la profondeur. Deux procédés sont applicables pour s'en rendre compte. L'un consiste à paraffiner une tigelle de verre faite avec l'extrémité effilée d'une pipette, et à la maintenir verticalement dans le sang liquide. A l'aide de très légers mouvements on apprécie la liberté plus ou moins grande que conserve la petite tige. Grâce à la paraffine qui la recouvre elle n'influe que peu ou pas sur la coagulation, mais les mouvements qu'on lui imprime sont sans doute moins inoffensifs. D'ailleurs avec des tubes en série le procédé est inapplicable.

L'autre procédé consiste à recueillir le sang dans un tube dont on a supprimé le fond que l'on a remplacé par une lamelle flambée, lutée avec de la vaseline stérilisée. Quand le sang semble coagulé totalement, on retire la lamelle par glissement et l'on voit s'il se produit un écoulement. Nous avons pu constater par ce procédé que, dans les sangs à temps de coagulation rapide, un tube « retournable » est ordinairement coagulé en totalité. Dans les sangs à coagulation lente il y a un retard plus ou moins grand dans la profondeur. Mais il nous faut savoir que dans nombre de sangs veineux normaux et sub-normaux

une certaine quantité de globules peut dès le début ne pas être comprise dans le caillot et constituer une purée globulaire au fond du tube. Dans certains sangs pathologiques ce phénomène est exagéré. En particulier dans les sangs qui sédimentent spontanément le caillot inférieur, le caillot rouge, toujours moins fibrineux que le caillot plasmatique et plus mou peut indéfiniment rester à l'état de semi-purée globulaire. Nous reviendrons sur ce point. Lorsque le sang se sédimente et se sépare en deux couches, l'une supérieure surtout plasmatique et l'autre inférieure surtout formée d'hématies, on apprécie le début de la coagulation comme précédemment. Mais on peut dire que la coagulation de la couche plasmatique est totale quand la surface supérieure du sédiment rouge ne tend plus à gagner l'horizontal en penchant le tube.

L'utilité des séries de tubes est grande pour l'étendue du début et de la durée de la coagulation : car toutes choses égales d'ailleurs, on note des différences parfois assez considérables dans une suite de tubes dont la prise totale n'a pas duré souvent plus de trente secondes pour cinq à six tubes. La série permet d'établir une moyenne. Sur ces quantités de sang, petites par rapport à la masse total du sang, les modifications ne peuvent tenir à des transformations du sang par suite de la soustraction hématique. Le contact des tissus est supprimé et le contact de la paroi antérieure de l'aiguille réduit au minimum avec des aiguilles de gros calibre. La compression du bras peut jouer un rôle par suite de la stase ; c'est pourquoi il faut comprimer au dernier moment, doucement et également, même si l'écoulement du sang est difficile (cyanose, polyglobulie).

Les tubes en série permettent de voir que dans les conditions restées égales d'une même prise un tube peu rempli a tendance à se coaguler plus rapidement qu'un tube très plein. Cette tendance est surtout manifeste pour les petits tubes où l'influence de l'air et de la paroi de verre est relativement considérable.

Rétraction du caillot. — Après la coagulation survient la rétraction du caillot. Elle est souvent précédée et parfois à longue distance par une exsudation légère de sérum. La concavité de la surface libre du sang, d'abord brillante, puis terne au moment de la coagulation, s'humecte d'une goutte de sérum.

La rétraction nette est souvent beaucoup plus tardive. On note son début, sa forme et sa marche.

Ordinairement elle paraît débuter assez lentement, puis progresser un certain temps très rapidement à *vue d'œil* et se ralentir ensuite tout en continuant à progresser pendant de longues heures.

Pour ce qui est de son intensité, on pourrait essayer de la mesurer à l'aide de projections latérales sur un quadrillé : trois tracés suffiraient, en faisant tourner chaque fois le tube d'un angle de 45 degrés. Mais la rétraction est soumise dans les recherches cliniques à trop de causes d'erreurs et il paraît suffisant de la décrire et d'apprécier d'un mot son intensité.

Dans nos observations, la part jouée par les éléments figurés dans la rétraction nous est souvent apparue très nettement.

On sait le rôle que fait jouer le professeur Hayem et son école aux hématoblastes dans la rétraction du caillot. On

sait, d'autre part, la part que semblerait y avoir leur *qualité* d'après les récents travaux de MM. Pagniez et Lesourd.

Dans les sangs qui sédimentent, l'action des hématoblastes se constate très bien. On peut s'assurer par des prélèvements successifs à la pipette, suivis d'examens en goutte pendante que les hématoblastes sont les derniers éléments qui surnagent. Or le caillot blanc est ordinairemant beaucoup plus rétracté que le caillot rouge. Souvent il forme comme une *poignée* à ce dernier resté très gros. La rétraction s'exerce dans tous les sens, latéralement et en hauteur. La force de rétraction est parfois très considérable. C'est ainsi que chez une hémophile nous avons pu voir le caillot d'abord rétracté en sablier par suite de l'adhérence accidentelle de ses deux extrémités à la paroi du tube. Puis le caillot blanc souleva le caillot rouge le déchirant en deux portions.

Le rôle des hématoblastes peut être mis en évidence sur certains sangs à coagulation très retardée avec nombre d'hématoblastes normal. On recueille le sang dans un tube ordinaire à fond plat et on le met à la centrifugeuse électrique pendant deux heures. Le plasma est finalement absolument clair et l'on peut s'assurer qu'il ne contient plus d'éléments figurés. On laisse alors le tube reposer verticalement et le sang se coaguler. Nous avons vu plusieurs fois par ce procédé le caillot plasmatique et le caillot rouge absolument irrétractiles tandis qu'à leur limite existait un bracelet de rétraction très net et très localisé. Or c'est là précisément la région des hématoblastes comme l'ont montré Pagniez et Lesourd.

Il faut savoir que si les hématoblastes jouent un grand

rôle dans la rétraction du caillot, d'autres causes multiples et difficiles à déterminer viennent l'influencer. Ce n'est pas tout à fait sans raison que certains auteurs tiennent pour minime la valeur de son étude clinique (19). On sait, en ce qui concerne le sang capillaire, que le contact avec la plaie, ou la paroi du verre, que la pression du doigt pouvant modifier la rétraction du caillot.

Le sang veineux ne nous a pas paru comme à M. Milian (36) sensiblement moins rétractile que le sang capillaire. Il nous a semblé qu'au contraire de la coagulation la rétraction n'était pas influencée par la quantité du sang récoltée dans chaque tube. Mais la durée de la prise, la compression plus ou moins grande du bras, la nature de la paroi du tube (tubes simples ou paraffinés) l'adjonction des corps étrangers, agissent de façon complexe.

Il arrive très bien, comme M. Grenet l'avait déjà noté (19) que la rétraction soit modifiée sans cause apparente dans certains tubes. Dans nos séries nous avons plus d'une fois constaté, malgré les précautions prises, des tubes non rétractés, tandis que les précédents et les suivants se comportaient normalement. La nécessité de prendre plusieurs tubes pour étudier la rétraction du caillot apparaît donc comme évidente et l'examen d'un tube isolé permet d'affirmer la rétractilité d'un caillot, non pas de la nier. On ne peut tenir compte que des faits positifs. D'autant plus que cette irrétractilité artificielle peut être définitive. Nous avons vérifié ce fait sur des tubes irrétractiles intermédiaires à des tubes normaux. Avec une aiguille de platine nous libérions la périphérie du caillot du contact du verre. (Le plus souvent sans laquage du sérum comme le démon-

trait au besoin la centrifugation). Dans certains cas le caillot se rétractait très rapidement, laissant exsuder son sérum. Mais dans d'autres cas le caillot restait absolument irrétractile.

Consistance du caillot. Emiettement. — L'étude des qualités du caillot est particulièrement facile, puisque l'on a plusieurs tubes à sa disposition.

Comme nous l'avons déjà dit plus haut, dans les sangs qui sédimentent spontanément le caillot blanc est ordinairement ferme, alors que le caillot rouge est beaucoup plus mou.

Nous avons signalé que dans beaucoup de sangs veineux normaux ou s'écartant peu de la normale un certain nombre de globules n'étaient pas fixés par les mailles fibrineuses. Ce phénomène nous a paru surtout accentué chez les hépatiques et chez les hémophiles. Mais, chez ces derniers plus spécialement, il arrive de plus que le caillot rouge ait une tendance à se désagréger.

La coagulation a pu comprendre tout le sédiment rouge et le caillot se rétracte normalement. Mais s'il reste légèrement adhérent en haut il se soulève. Alors, sous l'influence de la plus légère agitation, les globules rouges abandonnent plus ou moins nombreux le caillot et viennent tomber au fond du tube. Le caillot *s'émiette* après avoir eu un aspect normal. Il nous est même arrivé que cet émiettement fut si abondant sans cause appréciable que le sérum paraissait laqué. La sédimentation des hématies libérées est l'éclaircissement du sérum témoignaient par la suite d'une simple fragmentation du caillot.

Redissolution du caillot. — Il est, on le sait, cer-

tains cas où le sérum se laque secondairement. On a tendance à rapporter ces cas à l'intervention fréquente et accidentelle de bactéries. La ponction veineuse aseptique dans des tubes stérilisés permet de juger s'il s'agit d'une action de cet ordre. Et la comparaison d'une série de tubes est encore utile dans le cas présent.

Etude du plasma. — Etude du sérum. — Etude physique et chimique. — Action des substances surajoutées. — Résistance globulaire. — Etude cytologique, etc.

Il n'est pas besoin d'insister sur les facilités que donne la ponction de la veine pour ces diverses études.

OBJECTIONS A LA METHODE

Sans nier les avantages de la piqûre de la veine on peut lui faire quelques objections.

En considérant le malade :

1° On peut craindre les hémorragies secondaires. La ponction de la veine a été assez souvent pratiquée ces dernières années, en particulier pour l'hémoculture ou pour les injections intra-veineuses pour que l'on sache que ce danger est illusoire.

Nous-même avec P.-Emile Weil l'avons répétée souvent chez une vingtaine d'hémophiles vrais et nombre de malades atteints d'affections hémorragiques (variole hémorragique, leucémie, etc.). Jamais nous n'avons eu le moindre accident.

Nous dirons même plus : chez les hémophiles l'hémorragie s'arrête immédiatement après que l'aiguille est retirée tandis que la piqûre du doigt saigne souvent pendant de longues heures.

2° Le danger d'infection ne constitue pas une objection de plus de valeur. Le champ opératoire et le matériel (aiguille de platine) sont faciles à stériliser. D'ailleurs il n'est pas si facile qu'on pourrait le penser d'infecter le système veineux.

3° La perte sanguine. Il est évident que pour retirer tous ses avantages de la ponction de la veine il faut prélever plus de sang qu'au doigt. Mais nous ne connaissons pas d'état morbide dans lequel une perte de 10 à 15 centimètres cubes de sang, voire même davantage, puisse être préjudiciable au malade.

En considérant l'opération elle-même :

1° On peut dire que la technique en est délicate. Sans doute une piqûre quelconque au doigt ou au lobule de l'oreille est plus facile comme préparatifs et comme exécution. Mais il est très difficile dans bien des cas de recueilir avec une seule piqûre dans les tissus une quantité suffisante de sang, de le recueillir sans artifices de compression, de le recueillir rapidement surtout et de le laisser tomber directement au fond du tube sans qu'aucune goutte ne bave le long du verre.

Le tour de main de la piqûre de la veine une fois acquis, ce qui n'est pas long, on pratique chaque fois facilement une prise suffisante et rapide. Et surtout ayant fait en une première prise une série de tubes on peut répéter la technique facilement et faire des séries de prises comparables entre elles.

Une suite de bonnes piqûres de la veine est plus facile à réaliser qu'une suite de bonnes piqûres au doigt, et les premières peuvent fournir plus de renseignements.

REGLES D'APPLICATION

Si nous croyons la méthode excellente, il nous semble qu'il y a certains points à noter pour son utilisation :

1° Différence du sang veineux et des autres sangs. La prise du sang artériel est cliniquement impossible, nous ne nous occuperons que du sang capillaire. Les traités classiques mentionnent ces différences.

La couleur, les qualités physiques et chiniques ne sont pas identiques. La coagulation du sang veineux, toutes causes d'erreur mises à part est un peu plus lente, et il est important de ne pas l'oublier. Nous ne croyons pas qu'il y ait de différence dans la rétraction des caillots.

Le sang capillaire est à peu près fixe quelle que soit la région du prélèvement. Les veines des différents systèmes profonds contiennent des sangs variables, mais aux quatre membres le sang reste identique dans les systèmes superficiels.

Nous avons pu nous convaincre que les modifications du sang veineux au niveau des veines du bras étaient beaucoup plus précises, plus nuancées qu'au niveau des capillaires, non seulement dans l'hémophilie (P.-Emile Weil) même dans nombre de circonstances comme le montrent nos observations. Ainsi consacrons-nous tout un cha-

pitre à l'un de ces détails pathologiques : la sédimentation spontanée. Ce fait est sans doute dû à la nature même de ce sang, il tient aussi à la prise en quelque sorte directe du sang dans la veine, prise médiate au contraire du sang capillaire qui traverse d'abord les tissus, entre plus ou moins en contact avec la peau.

Nous n'essayons pas d'ailleurs de substituer d'une façon absolue l'étude du sang veineux à celle du sang capillaire. Leur usage simultané nous paraît au contraire indiqué. La prise du sang capillaire complétant les renseignements et pouvant même, ainsi que l'a montré M. Milian (37), faire apprécier le rôle des tissus superficiels dans la coagulation. Les deux prélèvements sont utiles pour l'étude de la coagulation autant ou plus peut-être qu'il n'est utile de comparer le sang veineux et capillaire pour l'étude cellulaire, physique ou chimique du sang.

D'ailleurs dans certains cas restreints en nombre la ponction veineuse est impossible : dans le cas d'inflammation intense des tissus de la région ou d'œdème local considérable par exemple. La piqûre des capillaires prend alors la première place.

SEDIMENTATION DU SANG

On entend par sédimentation du sang le phénomène par lequel le sang se sépare avant coagulation en deux principales couches : l'une inférieure, comprenant les éléments figurés, et principalement les hématies : c'est le sédiment ; l'autre supérieure, comprenant la partie liquide du sang : c'est le plasma.

La sédimentation du sang a fait l'objet de nombreux travaux et a été observée à l'aide de procédés différents.

On les peut classer en deux groupes :

1° Sédimentation provoquée : par action de la force centrifuge agissant sur du sang pur ou préparé ;

2° Sédimentation dite spontanée : par action de la pesanteur sur du sang rendu incoagulable.

Il est à remarquer que, dans toutes les études sur la sédimentation du sang que nous connaissons, il y a toujours quelque chose de brutal dans les manœuvres : action de la force centrifuge ou emploi d'un anticoagulant, parfois les deux réunis.

En considérant ce que MM. Gilbert et P.-Émile Weil ont écrit de la *coagulation plasmatique*, en étudiant surtout une série d'hémophiles familiaux avec P.-Émile Weil nous nous sommes demandé s'il n'y aurait pas intérêt

à observer la sédimentation en réduisant au minimum le traumatisme expérimental. Nous avons voulu étudier les conditions et le mode de production de la sédimentation du sang laissée simplement au repos. Et ce sont la technique et les premiers résultats de son application que nous voudrions exposer ici, en insistant sur cet avantage qu'elle possède de permettre l'étude simultanée de la coagulation.

TECHNIQUE DE L'ÉTUDE DE LA SÉDIMENTATION SPONTANÉE DU SANG PUR

Prise du sang. — Soit au doigt, soit à la veine et autant que possible à la veine et au doigt pour chaque observation. Nous n'insisterons pas sur la technique de la prise de côté plus haut : elle n'a rien de spécial puisque notre but est précisément de faire l'étude simultanée de la sédimentation et de la coagulation.

Ne pas négliger de prendre la température du malade et de la pièce, la tension vasculaire et, autant que possible, toute l'observation hématologique.

Tandis que pour l'étude de la coagulation seule on peut utiliser au besoin des tubes à fond rond, ici les tubes à fond plat sont tout à fait nécessaires. La qualité égale des verres, la régularité et l'unité du calibre des tubes sont très importantes.

Observation de la sédimentation. — Prendre toujours plusieurs tubes du sang. Sitôt la prise terminée et la notation du temps faite, marquer d'un trait d'encre sur le verre la limite supérieure du sang. Ce point a besoin d'être précisé : dans les manipulations chimiques la limite supérieure d'un liquide contenu dans une pipette et en mouillant la paroi est la tangente du ménisque. Or si le sang mouille

très rapidement le verre et se creuse d'un ménisque concave, le fait même de sa non-transparence empêche de voir la concavité du ménisque. D'ailleurs cette courbe nous paraît sujette à variation au cours d'observations souvent longues. Nous prenons donc comme limite supérieure le bord périphérique du ménisque qui est bien visible et remarquablement fixe.

Il est très facile de suivre la marche de la sédimentation en marquant les hauteurs successives de la couche supérieure du sédiment. Pour cela on peut appliquer une règle graduée au millimètre ou au demi-milimètre verticalement le long du bord.

Ordinairement nous nous servons de simples cartes à bord bien rectiligne que nous appliquons verticalement contre le verre.

Nous notons une première fois par deux traits le haut et le bas de la colonne sanguine, puis, par une série de traits successifs, les hauteurs du plasma collecté en indiquant en regard l'heure, minutes et secondes d'observation.

Biernacki, opérant sur des sangs oxalatés, note les hauteurs à intervalles assez éloignés : trente minutes ou quinze minutes. Sur le sang pur il est nécessaire d'opérer à intervalles plus courts : plusieurs fois par minute d'abord, puis en espaçant ensuite les notations. La courbe est ainsi relevée d'une façon plus correcte.

Il est important d'inscrire les résultats négatifs avant et pendant la sédimentation pour apprécier les variations de vitesse parfois brusques et de courte durée et noter le moment où le sédiment est devenu constant.

On pourrait très bien se servir de tubes gradués, mais ils sont dispendieux et faciles à casser dans les nettoyages et les stérilisations.

On peut aussi coller sur les tubes une étiquette ayant un bord bien vertical et servant aux inscriptions successives.

Il faut noter, en même temps que les progrès de la sédimentation, les différents stades de la coagulation, l'aspect du plasma et l'aspect du sédiment.

Ayant tous ces éléments il est facile de construire les courbes de sédimentation.

Etablissement des courbes. — Les tubes étant supposés régulièrement cylindriques, d'égales dimensions à fond plat, et les différences de prises (moment, durée) étant notées, il fera faire certaines corrections pour pouvoir établir des courbes comparables entre elles.

On s'efforce de recueillir une colonne sanguine de 40 millimètres de haut.

1° Si l'on est arrivé exactement à ce chiffre il suffit de porter le temps de remplissage, puis les moments d'observation successifs à la suite les uns des autres sur une ligne horizontale en seservant d'un papier quadrillé. Nous utilisons ordinairement du papier quadrillé à 4 millimètres, en prenant un carré pour deux minutes.

Sur une série de perpendiculaires abaissées de cette ligne horizontale on note les hauteurs successives du plasma collecté. Depuis plasma = 0, jusqu'à hauteur constante du plasma.

Sur nos graphiques, nous comptions ordinairement avec le même papier un carré pour 2 millimètres de hauteur de plasma.

2° Si le tube contient plus ou moins de 40 millimètres de sang en hauteur il est facile de faire la correction et d'obtenir quand même des courbes comparables entre elles.

Après avoir mesuré la hauteur du sang puis les hauteurs du plasma collecté on se reporte à la table suivante : Soit, 35 millimètres de sang et successivement 1, 2, 6 millimètres de plasma collecté. On va à la colonne marquée 35, et on voit les chiffres qui correspondent à 1, 2, 6 millimètres de plasma par 35 millimètres de sang. Ces chiffres calculés au 0 mm. 01 et donnent le rapport pour une colonne de 40 mm.

La construction de ces courbes comparables entre elles permet en particulier de suivre, toutes choses étant égales d'ailleurs, l'influence de la quantité de sang reçue dans chaque tube sur la sédimentation.

Tous les chiffres sont d'ailleurs faciles à traduire en o/o Il suffit de les multiplier par 2,5. Sur nos graphiques, avec papier quadrillé à 4 mm., chaque carré = 5 dans ces conditions.

Sur le graphique on note, en plus de la durée de la sédimentation, le début et la durée de la coagulation, le début, la marche et la durée de la rétraction.

45		44		43		42		41	
1	0,88	1	0,90	1	0,93	1	0,95	1	0,97
2	1,77	2	1,81	2	1,86	2	1,90	2	1,95
3	2,66	3	2,72	3	2,79	3	2,87	3	2,92
4	3,55	4	3,63	4	3,72	4	3,80	4	3,90
5	4,44	5	4,54	5	4,65	5	4,76	5	4,87
6	5,33	6	5,45	6	5,58	6	5,73	6	5,85
7	6,22	7	6,36	7	6,51	7	6,66	7	6,82
8	7,11	8	7,27	8	7,44	8	7,61	8	7.80
9	8	9	8,18	9	8,37	9	8,57	9	8,77
10	8,88	10	9,09	10	9,30	10	9,52	10	9,75
11	9,77	11	10	11	10,23	11	10,47	11	10,73
12	10,66	12	10,90	12	11,16	12	11,43	12	11,70
13	11,55	13	11,81	13	12,09	13	12,38	13	12,68
14	12,44	14	12,72	14	13,02	14	13,33	14	13,65
15	13,33	15	13,63	15	13,95	15	14.28	15	14,63
16	14,22	16	14,54	16	14,88	16	15,23	16	15,60
17	15,11	17	15,45	17	15,81	17	16,19	17	16.58
18	16	18	16.36	18	16,74	18	17,14	18	17,56
19	16,88	19	17,27	19	17,67	19	18,09	19	18,53
20	17,77	20	18,18	20	18,60	20	19,04	20	19,51
21	18,66	21	19,09	21	19,53	21	20	21	20,48
22	19,55	22	20	22	20,46	22	20,95	22	21,46
23	20,44	23	20,90	23	21,39	23	21,90	23	22,43
24	21,33	24	21,81	24	22,32	24	22,87	24	23,41
25	22,22	25	22,72	25	23,25	25	23,80	25	24,39
26	23,11	26	23,63	26	24,18	26	24,76	26	25,36
27	24	27	24,54	27	25,11	27	25,73	27	26,34
28	24,88	28	25,45	28	26,04	28	26,66	28	27,31
29	25,77	29	26,36	29	26,97	29	27,61	29	28,29
30	26,66	30	27,27	30	27,90	30	28,57	30	29,26
31	27,55	31	28,18	31	28,83	31	29,52	31	30,24
32	28,44	32	29,09	32	29,76	32	30.47	32	31,21
33	29,33	33	30	33	30,69	33	31,43	33	32,19
34	30,22	34	30,90	34	31,62	34	32,38	34	33,17
35	31,11	35	31,81	35	32,55	35	33,33	35	34,14
36	32	36	32,72	36	33,48	36	34,28	36	35,12
37	32,88	37	33,63	37	34,41	37	35,23	37	36,09
38	33,77	38	34,54	38	35,34	38	36,19	38	37,07
39	34,66	39	35,45	39	36,27	39	37,14	39	38,04
40	35,55	40	36,36	40	37,20	40	38,09	40	39,02
41	36,44	41	37,27	41	38,13	41	39,04	41	40
42	37,33	42	38,18	42	39,06	42	40		
43	38,22	43	39,09	43	40				
44	39,11	44	40						
45	40								

39		38		37		36		35	
1	1,02	1	1,05	1	1,08	1	1,11	1	1,14
2	2,05	2	2,10	2	2,16	2	2,22	2	2,28
3	3,07	3	3,15	3	3,24	3	3,33	3	3,42
4	4,10	4	4,21	4	4,32	4	4,44	4	4,57
5	5,12	5	5,26	5	5,40	5	5,55	5	5,71
6	6,15	6	6,31	6	6,48	6	6,66	6	6,85
7	7,17	7	7,36	7	7,54	7	7,77	7	8
8	8,20	8	8,41	8	8,64	8	8,888	8	9,14
9	9,23	9	9,47	9	9,72	9	10	9	10,28
10	10,25	10	10,52	10	10,81	10	11,11	10	11,42
11	11,28	11	11,57	11	11,89	11	12,22	11	12,57
12	12,30	12	12,63	12	13,96	12	13,33	12	13,71
13	13,33	13	13,68	13	14,04	13	14,44	13	14,85
14	14,35	14	14,73	14	15,12	14	15,55	14	16
15	15,38	15	15,78	15	16,20	15	16,66	15	17,14
16	16,41	16	16,84	16	17,29	16	17,77	16	18,28
17	17,43	17	17,89	17	18,37	17	18,88	17	19,42
18	18,46	18	18,94	18	19,45	18	20	18	20,57
19	19,48	19	20	19	20,54	19	21,11	19	21,71
20	20,51	20	21,05	20	21,62	20	22,22	20	22,85
21	21,53	21	22,10	21	22.70	21	23.33	21	24
22	22,56	22	23,15	22	23,78	22	24,44	22	25,14
23	23,58	23	24,21	23	24,86	23	25.55	23	26.28
24	24,61	24	25,26	24	25,94	24	26,66	24	27,42
25	25,64	25	26,31	25	27,02	25	27,77	25	28,57
26	26,66	26	27,36	26	28,10	26	28,88	26	29,71
27	27,69	27	28,41	27	29,18	27	30	27	30,85
28	28,71	28	29,47	28	30,24	28	31,11	28	32
29	29,74	29	30,52	29	31,35	29	32,22	29	33,14
30	30,76	30	31,57	30	32,43	30	33.33	30	34,28
31	31,79	31	32,63	31	33,51	31	34,44	31	35,42
32	32,82	32	33,68	32	34,59	32	35.55	32	36.57
33	33,84	33	34,73	33	35,67	33	36,66	33	37,71
34	34,87	34	35,78	34	36,75	34	37,77	34	38,85
35	35,89	35	36.84	35	37,83	35	38,88	35	40
36	36,92	36	37,89	36	38,91	36	40		
37	37,94	37	38,94	37	40				
38	38,97	38	40						
39	40								

APPLICATION DE LA METHODE

Nous avons étudié avec cette méthode soit seul, soit avec P.-Émile Weil un grand nombre de sangs (normaux, anémiques légers et graves symptomatiques ou cryptogéniques, sangs de néphritiques, de cardiaques, de cyanotiques, de purpuriques, d'hémophiles). Nous pensons que l'usage de cette technique complémentaire sera intéressant et fécond mais nous ne voulons, dans ce travail, n'exposer que quelques premiers faits qui nous ont plus particulièrement frappés.

Sang capillaire et sang veineux. — Nous avons toujours fait autant que possible l'étude comparative des deux sortes de sang.

Pour le sang des capillaires, autant que nous avons pu le constater, la sédimentation spontanée du sang pur est rare même chez les anémiques, les cardiaques ou les brightiques avec œdème et les phlegmasiques.

Quand la sédimentation spontanée existe, elle est moins marquée et moins nuancée dans ses détails que pour le sang veineux ; à ce point de vue comme à beaucoup d'autres le sang capillaire fournit moins de renseignements cliniques que le sang des veines.

Nous nous sommes efforcé dans nos recherches de vérifier la réalité de la rareté et du peu de netteté de la sédimentation spontanée du sang pris au doigt et de voir s'il n'y avait pas là une simple erreur de technique.

Les hémophiles que nous avions à notre disposition nous avaient montré d'une façon très accentuée la différence des deux sangs quant à la sédimentation et à la coagulation. Nous en avons repris l'étude comparative à diverses reprises et nous sommes attaché à recueillir le sang capillaire en quantité suffisante, avec rapidité et à le recevoir directement au fond du tube de verre.

Sur plus de vingt hémophiles étudiés avec P.-Emile Weil ou seul, nous n'avons constaté que très rarement la sédimentation du sang capillaire. Dans beaucoup de cas le sang capillaire coagulait normalement tandis que le sang veineux présentait de la sédimentation spontanée et divers troubles de coagulation. D'autre part, la formule cytologique et le taux hémoglobinique étaient souvent normaux. Nous en sommes venu à nous demander si nombre de cas d'hémophilie dite vasculaire n'étaient pas ainsi interprétés par défaut d'examen du sang veineux. Et nous ne pensons pas qu'il faille attribuer comme le croit M. Milian (36) le plus grand nombre peut-être des cas d'hémophilie à un trouble de sécrétion des tissus superficiels.

Quant aux causes intimes de l'absence ou de l'atténuation de la sédimentation spontanée du sang capillaire elles sont certainement multiples. Longueur ordinaire de la prise et multiples traumatismes qui égalisent en quelque sorte des sangs divers. Rapidité de coagulation plus grande qu'à la veine quelle qu'en soit la cause. Nature même du sang différente dans les capillaires et dans les veines.

C'est donc par le fait même des choses, surtout sur le sang veineux, qu'ont porté nos observations positives.

Sang veineux

Deux cas peuvent se présenter.

I. — *Absence de sédimentation.* Tout d'abord il est certains sangs qui se coagulent sans sédimentation préalable. Ce sont certainement les plus nombreux. Nos observations. une cinquantaine, portent sur trop de sujets pathologiques pour que nous puissions établir une statistique. Mais notre impression est qu'ils sont beaucoup moins fréquents qu'on ne pourrait le penser.

D'ailleurs, dans bien des sangs qui coagulent normalement on note à la partie supérieure du caillot dès sa formation une teinte plus claire et souvent la limite de séparation des deux parties est nettement horizontale : il semble s'agir d'une ébauche de sédimentation.

II. — Un grand nombre de sangs sédimentent par simple repos.

Divers caractères de la sédimentation doivent être observés.

A. — Chute successive des divers éléments figurés Aspects du plasma

Ce sont les hématies qui tombent les premières.

Le plasma surnageant présente des aspects successifs :

1° Translucide et jaune rosé pendant un temps plus ou moins long; il contient alors la plupart des cellules blanches et un certain nombre d'hématies (examen en goutte pendante);

2° Dans un deuxième stade et *souvent d'emblée* il est translucide et d'un gris plus ou moins jaune. L'examen en goutte pendante y montre leucocytes et hématoblastes. A cette période il y a déjà à la surface du sédiment une couche cellulaire blanche visible à l'œil nu. Souvent plus ou moins dichroïque le plasma peut être opalescent ou nettement lactescent dans certains cas comme on le sait.

3° Il se peut que dans certains cas tous les éléments finissent par prendre part au sédiment, comprenant alors de haut en bas trois couches : *a*) hématoblastes, *b*) hématoblastes et surtout leucocytes, *c*) hématies.

Cette sédimentation *totale* donnerait comme par centrifugation un plasma absolument transparent et plus ou moins jaune (à moins de présenter des granulations graisseuses produisant la lactescence ou l'opalescence). La sédimentation totale spontanée est sans doute extrêmement rare : nous ne l'avons jamais constatée. Dans les meilleurs cas le plasma presque transparent contenait encore des hématoblastes (hémophilie avec grand retard de coagulation).

La sédimentation se fait donc avec une vitesse différente pour les éléments différents. En n'envisageant que la sédimentation des hématies il est des cas, chez les grands hémophiles familiaux par exemple où cette sédimentation est totale bien avant le début de la coagulation. On en fait la preuve par la constance de la hauteur du sédiment à partir d'un certain moment et par la comparaison du tube laissé en repos avec un tube de sang pur également placé dans le centrifugeur électrique, jusqu'à sédimentation complète et éclaircissement complet du plasma.

Quand nous parlons de sédimentation totale il est sous-

entendu que nous nous plaçons au seul point de vue des hématies, à moins d'indications contraires.

B. — Séparation du plasma et du sédiment Délimitation des deux couches

A ce point de vue deux types schématiques au moins sont à distinguer.

I. — Dans certains cas on note un éclaircissement rapide de la partie haute de la colonne sanguine, mais il *n'est pas possible tout d'abord de fixer une limite nette à la partie supérieure du sédiment rouge.* Quand cette limite devient précise, le plasma collecté au-dessus est déjà très abondant. Nous avons constaté ce fait surtout chez de grands oligocythémiques.

Il semble que tout se passe comme si les éléments figurés tombaient *en pluie* au fond du tube et formaient un monceau de plus en plus r[illegible] La sédimentation s'arrête ordinairement dans ces cas du fait de la coagulation assez brusque, et il est impossible de se rendre compte si le sédiment, une fois nettement délimité, aurait tendance à regresser encore en hauteur.

On obtient expérimentalement un aspect analogue en mêlant une petite quantité (1/4 en volume) d'une poudre impalpable dans un liquide moins dense et peu visqueux et en laissant sédimenter : le liquide présente d'abord un trouble général, puis s'éclaircit. La poudre tombe en pluie et le sédiment devient de plus en plus net de *bas en haut.*

II. — Tout autre est l'aspect de la sédimentation dans un très grand nombre de cas.

Tout d'abord les bords du ménisque s'éclaircissent, puis le plasma et le sédiment *se séparent d'emblée nettement :* leur limite réciproque est marquée par une ligne horizontale bien tranchée, d'abord tangente au ménisque puis s'en éloignant progressivement.

Le plasma est bien un peu rosé quelquefois au début, mais on n'assiste pas, en quelque sorte, à la pluie des hématies. On voit seulement le sédiment rouge perdre peu à peu en hauteur et exsuder en quelque sorte un plasma mêlé uniquement d'éléments blancs. On assiste comme à la rétraction du sédiment rouge. C'est ce qui se produit chez les hémophiles et chez beaucoup d'hépatiques par exemple.

Nous tenons à opposer dans un schéma ces deux types de la séparation du plasma et du sediment rouge. Dans la réalité ils peuvent exister à l'état de pureté traduisant bien, nous semble-t-il la double série d'influences produisant la sédimentation. Souvent ils sont plus ou moins altérés et tous les types de transition peuvent se présenter.

C. — Etude des courbes. Marche de la sédimentation

I. *Début.*— Il peut être immédiat, et, au bout de quelques secondes, on voit déjà une petite portion de plasma surnager. Il s'agit ordinairement de sang coagulant très rapidement, normalement ou avec peu de retard.

Le début peut être retardé : souvent de quelques minutes, parfois d'une demi-heure et plus. Et c'est, comme nous le verrons, un fait qui nous paraît très important ; dans

les très grands retards on se trouve ordinairement en présence d'un cas d'hémophilie.

Le début de la sédimentation a besoin d'être observé soigneusement, et c'est à ce moment que les faits négatifs, l'absence de plasma collecté, sont le plus utiles à inscrire. Quand le plasma et le sédiment sont séparés par une limite nette dès le commencement du processus le début et la première période de la sédimentation sont faciles à noter, mais il n'en est plus de même quand cette limitation est tardive. Il faut noter alors avec soin le moment où la limite supérieure du sédiment tranche nettement sur la couche liquide.

II. — *La marche et la vitesse* de la sédimentation se traduisent par des courbes très variables. Ce peut être une ligne presque droite et plus ou moins oblique avec une certaine tendance cependant d'ordinaire à se rapprocher à la fin de l'horizontale. Nous avons trouvé ce type dans des cas très différents, plus nets chez beaucoup d'oligocythémiques.

Il peut y avoir une période intermédiaire d'accélération (les conditions d'expérience n'ayant pas varié).

Il peut y avoir ralentissement précoce.

Dans certains cas qui correspondent ordinairement à une coagulation très retardée et à un retard du début de la sédimentation, la courbe traduit d'abord une sédimentation très lente, puis une chute rapide, puis une nouvelle période de sédimentation lente. Dans ces cas le sédiment reste le plus souvent constant à partir d'un certain moment. Nous avons trouvé cette courbe de sédimentation très évidente chez un certain nombre d'homophiles héréditaires.

III. — *Durée de la sédimentation.* Excessivement variable elle n'est pas en rapport forcé avec la vitesse de la sédimentation, car la coagulation peut venir interrompre le processus avant qu'il ne soit total.

Deux types sont donc à distinguer.

a) *Sédimentation totale.* — La sédimentation totale des hématies est prouvée par le ralentissement de la fin de la courbe suivi de la constance de la hauteur du sédiment. La comparaison avec un tube de sang pur paraffiné, centrifugé jusqu'à la hauteur constante du sédiment rouge donne un point de comparaison assez juste.

Mais la hauteur du sédiment de centrifugation est presque toujours inférieure à celle du sédiment de repos. Ce procédé n'est d'ailleurs applicable qu'à des sangs peu coagulables de même que la comparaison avec un tube parraffiné laissé au repos. Pour les autres sangs il fant comparer avec des tubes contenant des produits anticoagulants.

Cette sédimentation totale est rarement rapide et dure en général une ou plusieurs heures.

Cependant chez certains malades, anémiques surtout, la sédimentation est rapide et totale avec une coagulation normale ou subnormale dans le temps.

b) *Sédimentation arrêtée par la coagulation.* — C'est le cas le plus fréquent. L'aspect est caractéristique est donné par une courbe de sédimentation très oblique brusquement coupée et un volume de sédiment très supérieur à celui du même sang rendus incoagulable. Très disproportionné aussi au nombre des hématies et à la valeur globulaire.

D. — Volume du sédiment

Très variable puisque, d'une part, il peut être exagéré par action de la coagulation avant sédimentation totale, et que, d'autre part, il est soumis, comme on le sait, même si la sédimentation est totale, à un grand nombre d'influence d'ordre divers, comme l'ont prouvé tous les travaux sur la sédimentation. La constatation d'un sédiment très inférieur à la normale à seule une valeur immédiate.

Les conclusions qu'on peut en tirer quand il a atteint avant coagulation un volume constant sont aussi discutables que pour la sédimentation des sangs artificiellement incoagulables.

Remarques générales

Nous insistons sur la nécessité de la prise des tubes en *série* pour l'étude de la sédimentation spontanée du sang pur. Si pour une même prise certains caractères de réparation du plasma et des globules varient peu, le début, la courbe et la durée de la sédimentation doivent être établies d'après une moyenne car il y a souvent certains écarts pour une même prise. D'autre part, si l'on veut expérimenter sur certains tubes il est nécessaire d'avoir un tube terminal témoin pour vérifier les résultats constatés.

Cette expérimentation consiste en particulier à vérifier l'action des agents anticoagulants et coagulants. Si l'examen de la sédimentation du sang pur doit compléter les autres méthodes il doit aussi être complété par elles. L'étude simultanée de la coagulation est nous le répétons encore tout à fait nécessaire.

VALEUR CLINIQUE DE LA SÉDIMENTATION SPONTANÉE

I. — *Ce que signifie sa constatation.*

Comme nous constations la sédimentation spontanée beaucoup plus fréquemment que nous ne l'avions pu prévoir, nous nous sommes demandé si son existence n'était pas plus liée à notre technique qu'à l'espèce sanguine observée.

Nous avons examiné sans modifier la méthode nombre de sangs normaux et ne l'avons jamais rencontrée.

L'idéal aurait été d'opérer au thermostat, mais des expériences répétées nous ont donné la conviction que les variations de 2 à 3 degrés autour de 20 degrés centigrades ne pouvaient que très exceptionnellement jouer un rôle suffisant et seulement dans les cas limites.

On peut, au contraire, comme on le sait, provoquer artificiellement la sédimentation en faisant agir plus activement toute une série de moyens physiques et chimiques, et c'est la base même des méthodes ordinaires d'observation de la sédimentation.

Dans les conditions d'expériences réalisées dans la technique que nous décrivons la sédimentation spontanée du sang est toujours un fait pathologique aussi bien pour le sang veineux que pour le sang capillaire.

Elle se traduit sur le caillot par ce que MM. Gilbert et P.-Emile Weil ont appelé la coagulation plasmatique ( ), en d'autres termes par l'existence d'un caillot blanc coiffant le caillot rouge, par le caillot couenneux. L'une ne va pas sans l'autre.

L'hyperleucocytose joue souvent un grand rôle dans ces cas et en clinique le caillot couenneux contient toujours un nombre plus ou moins grand d'éléments blancs. Mais l'hyperleucocytose d'une part ne produit pas forcément la sédimentation et le caillot couenneux, et peut exister avec le seul caillot rouge. D'autre part le plasma, même absolument privé d'éléments figurés peut donner une couenne. Si l'on centrifuge longuement du sang naturellement incoagulable pendant de longues heures, tel que le sang de certains hémophiles, on peut obtenir un plasma vide d'éléments figurés (examen en goutte pendante). Laissant ensuite reposer le tube, on obtient dans le plasma après coagulation, un mince coagulum en toile d'araignée ou bien un caillot blanc suivant la teneur du sang en fibrine.

Coagulation plasmatique et caillot couenneux sont donc synonymes, et la sédimentation spontanée et caillot conenneux sont deux stades successifs de la coagulation des mêmes sangs pathologiques.

Les conditions d'étiologie clinique dans lesquelles se produisent ces phénomènes sont nombreuses et variées. Nous ne pensons pas le moment encore venu d'essayer de remanier les classifications qu'on a pu donner.

Ils se produisent quand la pesanteur a pu agir assez tôt

sur le mélange sanguin pour en sérier d'une certaine manière les éléments avant la coagulation.

Les divers éléments du tissu sanguin ont d'ordinaire une force de cohésion suffisante pour lutter contre la pesanteur jusqu'à la fin d'une coagulation normale dans le temps. Il est néanmoins des exceptions et certains sangs, contenant peu de cellules par exemple, sédimentent fortement ayant une coagulation normale dans le temps C'est d'ailleurs, notons-le, ordinairement une sédimentation « en pluie » avec ligne de séparation peu nette du plasma et du sédiment tout au moins au début.

Dans d'autres cas, chez certains hépatiques par exemple, il y a un simple début de sédimentation, mais avec limitation tranchée des deux couches avant une coagulation normale dans le temps.

Néanmoins, d'une façon générale, on peut dire que sédimentation spontanée (coagulation plasmatique) et retard de coagulation coexistent d'ordinaire, et que l'une ne va pas sans l'autre.

II. — *Signification clinique des différents caractères de la sédimentation spontanée du sang pur*

C'est sur ce point que continuent à porter nos recherches, et nous n'osons tirer de la série variée, mais restreinte encore de nos observations, des conclusions trop précises malgré l'aide fournie par les travaux antérieurs sur les sangs centrifugés ou préparés.

Nous voulons nous en tenir aux indications générales données en énumérant ces caractères de la sédimentation.

A ce moment d'ailleurs nous n'avons fait que *citer des exemples*, car il faut tenir compte des points suivants :

1° Variation des caractères de la sédimentation au cours d'une même prise : variations assez limitées d'ailleurs ;

2° Variations chez un même individu dans deux prises différentes : sous l'influence du traitement, en particulier, d'une injection de sérum par exemple, on peut constater des transformations très évidentes. Et c'est même la netteté de ces changements et la facilité avec laquelle on peut les noter qui constituent pour nous un argument en faveur de ce procédé d'examen clinique ;

3° Variations chez des individus différents atteints d'une même affection. Elles sont considérables parfois, même quand il s'agit d'une altération profonde de l'organisme. C'est ainsi que chez de grands hémophiles, cliniquement et même hématologiquement très comparables, nous avons pu trouver la courbe de sédimentation en *S* que nous avons décrite ou bien une courbe très plate.

Ces transformations montrent la multiplicité des causes qui interviennent ici et doivent encourager à la réserve avant qu'une analyse patiente n'ait permis de débrouiller cet écheveau.

PATHOGÉNIE DE LA SÉDIMENTATION SPONTANÉE

Si l'étude de clinique de la sédimentation spontanée, est obscure et difficile, sa pathogénie est à l'heure actuelle, plus obscure et plus difficile encore.

Les travaux considérables entrepris à l'aide des méthodes de sédimentation mécanique ou dites spontanées ont cependant donné certains renseignements sur le mécanisme de la sédimentation du sang en général.

Nous poursuivons avec P.-Emile Weil une série de recherches dans cet ordre d'idées en utilisant en particulier la comparaison des méthodes anciennes de sédimentation provoquée par des moyens physiques ou chimiques avec la sédimentation spontanée étudiée en même temps que la coagulation.

Nous essayons de déterminer les facteurs qui entrent en jeu et la part qui peut revenir à chacun d'eux. Et enfin l'éclaircissement que cette étude peut donner sur la physiologie du sang et des humeurs en général.

Il n'est pas question de donner ici le faisceau encore trop disparate dans son ensemble des résultats obtenus, cependant nous voudrions noter dès à présent certains faits qui semblent plus particulièrement importants.

Rapports de la sédimentation avec la coagulation

Les méthodes anciennes seraient suffisantes si la sédimentation et la coagulation ne présentaient aucune relation.

Elles seraient même meilleures que l'étude de la sédimentation spontanée du sang pur comme plus faciles à régler et permettant de mieux étudier séparément des actions de tel ou tel ordre sur la sédimentation.

Mais l'étude parallèle de la sédimentation et de la coagulation dans les mêmes tubes de sang nous paraît précisément montrer qu'elles sont en relation à certains points de vue. Nous ne parlons pas évidemment de l'arrêt de sédimentation produit par la coagulation transformant le liquide sanguin en une masse solide.

Mais si beaucoup d'influences semblent agir en sens contraire sur la sédimentation et la coagulation et faciliter la chute des éléments figurés notamment en les empêchant d'être englobés trop tôt dans le réseau de fibrine, il ne faudrait pas voir là une règle générale. L'expérience suivante semble le montrer. Si dans une même prise on recueille du sang dans des tubes simples et dans des tubes paraffinés on peut constater que d'ordinaire la coagulation est retardée dans ces tubes et que la sédimentation s'y produit ou y augmente.

La nature de la paroi a permis à la pesanteur d'agir sur les globules en retardant l'action de la coagulation quelle que soit la façon dont elle produise le retard.

Supposons que dans la même série de tubes l'un des tubes paraffinés ait reçu d'avance un peu de fibrinferment (soit une goutte de sérum frais antidiphtérique, antitétanique ou sérum de caillot). La coagulation est accélérée et peut être ramenée à la normale. Mais la sédimentation est accélérée aussi que le démontre l'étude des courbes (Obs. V, fig. 6).

Il semble donc que si la paroi paraffinée facilite la chute des globules, et permet la sédimentation, empêchant la coagulation, et semble agir en sens contraire sur les deux processus, il ne faille pas conclure au général. Car une influence biologique telle l'addition de fibrinferment ne pouvant agir, tout au moins d'une façon grossière sur l'état physique du sang, a une action de même sens sur les deux processus. Elle provoque la coagulation, mais met auparavant les globules en état de sédimenter plus vite.

L'action du sérum ne se manifeste sur la sédimentation dans ce sens que dans les cas où elle est susceptible d'agir en même temps sur la coagulation : quand un sang, autant que nous avons pu le constater, sédimente et a une coagulation retardée mais que l'addition de sérum ne corrige pas *in vitro* la coagulation la sédimentation n'est pas accélérée. D'autre part pour constater le phénomène il faut un certain retard de la coagulation sur la sédimentation, sans quoi le processus de coagulation corrigé complètement, arrête rapidement la chute globulaire.

Nous avons constaté plusieurs fois cette action du fibrinferment et ce fait joint à d'autres, tels que le retard simultané de la sédimentation et de la coagulation, peuvent être

compté simultément *in vitro* et *in vivo* dans nombre de cas de grande hémophilie.

Ces constatations nous paraissent donner à penser que si la sédimentation comprend une partie purement mécanique qui n'a pas de relation intime avec la coagulation, les processus préliminaires lui sont au contraire intimement liés.

Mécanisme de la Sédimentation

La chute des globules est liée en grande partie à la différence de poids spécifiques entre le plasma et les globules. Elle est donc sous un certain rapport comparable au dépôt que forme un corps solide en suspension dans un liquide (34).

« La sédimentation mécanique dépend de trois ordres de facteurs : 1° le poids spécifique, le volume, la forme et le nombre des particules du corps solide en suspension ; 2° le poids spécifique, la quantité et la viscosité du véhicule, ainsi que la forme de la colonne liquide ; 3° la température. Toutes les fois que ces différentes conditions sont égales, le sédiment a le même volume et sa chute se fait avec la même rapidité.

« Il n'en est pas de même pour le liquide sanguin. Deux sangs peuvent concorder au point de vue des propriétés physiques et chimiques du plasma, des qualités et du nombre des globules et présente deux sédimentations différentes. De même, deux sédimentations pareilles peuvent se rencontrer sur des sangs de natures différentes. »

Diverses influences liées à la structure du tissu sanguin étaient en jeu.

Biernacki a montré l'influence du fibrinogène : sa présence accélère la courbe de sédimentation. Marcano (34) résume ainsi les preuves de cette action.

1° Le sang oxalaté qui contient plus de fibrinogène que le sang défibriné sédimente beaucoup plus vite ;

2° Si deux sangs sédimentent avec la même vitesse dans l'oxalate et que par conséquent ils contiennent la même quantité de fibrinogène, celui qui par battage abandonne le plus de fibrine sédimente le plus lentement.

3° Si après avoir isolé les sédiments précédents, on ajoute du sérum pour faire sédimenter de nouveau, celui du sang oxalaté se dépose plus lentement et celui du sang défibriné beaucoup plus vite que la première fois.

En clinique Biernacki établit le parallèlisme de l'accélération de la sédimentation et de la teneur en fibrinogène dans la pneumonie et le rhumatisme articulaire aigu par exemple. Avec Luxenburg (28) il fait des constatations analogues dans les névroses fonctionnelles.

L'action du fibrinogène ne doit pas être une modification de densité du sang, car la quantité est trop petite. Ottfried Muller pense qu'il s'agit d'une modification de la viscosité du plasma.

En plus, à l'action du fibrinogène Biernacki fait jouer un grand rôle au plasma contenu dans les mailles du stroma globulaire.

Ses travaux et ceux de ses élèves ont été faits surtout avec du sang oxalaté observé dans son sédimentateur de 1 centimètre cube ou dans son microsédimentateur.

Et voici ce qu'il écrit (12) en substance : la sédimentation spontanée ne peut plus être tenue pour un processus purement mécanique quoique les agents mécaniques puissent influer sur elle sans aucun doute... Les globules et le plasma ne constituent pas dans le sang circulant deux éléments absolument distincts ; tout au contraire le plasma est bien plutôt à considérer comme une sécrétion des globules et la sédimentation consiste ensuite essentiellement dans la séparation secondaire du plasma et des globules.

Grawitz se rallie, semble-t-il, à cette idée. Dans son traité d'hématologie clinique (20) il consacre tout un chapitre aux rapports des hématies et du plasma. Après avoir opposé la coagulation du sang abandonné simplement à lui-même à la sédimentation des sangs rendus incoagulables, il fait remarquer qu'on ne sait pas encore de façon sûre si cette séparation des cellules et de la partie liquide du sang hors de l'organisme correspondent à un état analogue dans la circulation. Et pour plus de précision :

1° Si les cellules et le plasma sont réellement séparés dans le sang circulant ;

2° Si leur rapport quantitatif est identique dans l'organisme et en dehors de l'organisme.

Autrefois Prévost et Dumas considéraient les éléments cellulaires du sang comme imbibés et imprégnés mécaniquement par le plasma. Leur théorie semblait bien oubliée et n'est même plus guère citée depuis que la théorie opposée d'A. Schmidt a rallié presque tous les suffrages. « Et, dit Grawitz, on considère actuellement les cellules et le plasma comme deux éléments absoluments distincts entre esquels il peut néanmoins s'établir des processus d'é-

change. » Grawitz fait encore remarquer que les observations récentes sont plutôt favorables aux anciennes idées de Prévost et Dumas.

Ces faits sont nombreux : ce sont d'abord les applications faites par Hambruger, Laschewitz, Lambrecht et l'école française des lois de l'osmose aux recherches physiologiques et pathologiques sur le sang. Sans omettre les correctifs de Kœppe (26).

Sans entrer dans tout le détail des faits, chaque jour semble apporter de nouveaux matériaux à la question.

Biernacki appuie sa conviction entre autres faits sur la variation du volume du sédiment spontané suivant l'anticoagulent employé. Il s'agit bien d'excrétion d'une partie plus ou moins grande du plasma intra-globulaire. En effet. dans ses expériences il a un sédiment relativement plus considérable qu'avec d'autres méthodes et il s'agit bien d'un sédiment globulaire pur sans plasma péri-globulaire : « 1° Une parcelle de sédiment mise sur lame montre des globules ayant perdu la propriété de s'entasser en pile de monnaie ; 2° Si on ajoute du plasma frais l'aptitude des globules à se grouper de la sorte revient ; 3° Si l'on ajoute une solution de Na Cl au lieu de plasma ce phénomène ne se produit pas. Cette absence de viscosité montre qu'il n'y a pas de plasma entre les éléments (34). »

Les différences de volume des hématies et le rapport de ces différences avec la sédimentation constituent un autre argument en faveur des idées de Biernacki.

Enfin le fait très récemment exposé par Iscovesco et Salignat de la lésion plus grande des globules par l'oxalate que par d'autres anti-coagulents doit d'être rapproché du

volume constamment plus petit du sédiment spontané avec plasma plus abondant pour le sang oxalaté (31).

Nous avons relaté cette série de travaux sur le mécanisme de la sédimentation et la constitution du plasma sanguin parce que les observations que nous avons faites de sédimentation spontanée du sang pur nous ont donné à ce point de vue des résultats que nous voudrions rapporter ici.

I. — Certains sangs présentent les caractères de sédimentation spontanée suivants : Sédimentation immédiate et rapide. Courbe très régulière. Sédiment mal limité d'abord et tardivement nettement séparé du plasma. L'aspect rappelle une sédimentation mécanique pure. Or ce sont des sangs oligocythémiques, hydrémiques. Le plasma extra-globulaire est *a priori* plus abondant que normalement et la cohésion des éléments cellulaires est faible. La pesanteur exerce facilement son action sur des éléments peu visqueux et il n'est pas nécessaire pour que la sédimentation se fasse, qu'il se soit d'abord produit une rétraction des cellules avec excrétion du plasma intra-globulaire. La sédimentation à début rapide et à type mécanique s'explique très bien.

II. — Le type de sédimentation avec séparation tanchée du plasma et des globules rouges dès le début, et collection progressive d'un plasma clair au-dessus d'un sédiment qui semble se rétracter, montre moins nettement l'action de la pesanteur. Elle existe cependant puisque les couches se superposent par ordre de densité. Mais on a moins *l'impression* d'une chute des globules que celle de voir

remonter le plasma plus léger au fur et à mesure de son excrétion.

III.—Les courbes allongées de certains hémophiles sont tout à fait caractéristiques à ce point de vue. Nous leur avons décrit, après une période d'attente plus ou moins longue : 1° une période de sédimentation lente ; 2° une période accélérée ; 3° une dernière période de ralentissement.

Biernacki a constaté dans certains cas avec le sang oxalaté des courbes comparables avec période lente et période accélérée, et il les interprète ainsi : pendant la première période, période qu'il nomme *sédimentation de transition*, les globules, dont le poids spécifique est très diminué, commencent à descendre lentement. Ils se débarrassent progressivement de leur plasma peu dense qui se joignant au plasma extra-globulaire en diminue la densité, tandis que la densité des globules augmente : la chute des globules se trouve donc accélérée.

Chez nos hémophiles les conditions extérieures ne variant pas pendant toute la durée de l'expérience, ne peuvent modifier la courbe, tandis que l'hypothèse d'un sécrétion globulaire nous paraît bien s'appliquer aux faits. Sécrétion sans doute très lente puisqu'il la période d'attente et de sédimentation lente peut durer une heure. La troisième période de ralentissement lente et très prolongée correspond au tassement des éléments du sédiment. Nous avons essayé de vérifier par une contre-épreuve le bien-fondé de cette hypothèse de la sécrétion globulaire phénomène prémonitoire de la sédimentation.

Nous recueillons une série de tubes de sang veineux d'hémophiles, en les divisant en trois lots :

1° Les uns sédimentent par simple repos et nous en relevons la courbe ;

2° D'autres tubes laissés de même au repos sédimentent aussi et nous en relevons la courbe. Quand la sédimentation est stationnaire nous prenons une fine tigelle de verre paraffiné et mêlons doucement sédiment et plasma, pendant cinq minutes puis reprenons la courbe de sédimentation. Les sangs que nous avons utilisés coagulaient suivant les cas en six, huit ou dix heures. Le mélange centrifugé n'a produit aucune coagulation immédiate et la coagulation, bien qu'accélérée par le traumatisme, ne débutait qu'après la sédimentation totale des hématies et ne pouvait donc le troubler mécaniquement ;

3° Un dernier lot de tubes est dès sa récolte centrifugé pendant une heure et demie au centrifugeur électrique. Le plasma obtenu est clair et dépourvu d'éléments figurés.

Nous mêlons les deux parties du sang comme pour le deuxième lot de tubes et laissons reposer de nouveau en relevant la courbe de sédimentation.

La comparaison des courbes des deuxième et troisième lots nous montre une sédimentation se produisant sans retard et notablement accélérée dans sa marche. Nous pensons pouvoir conclure que le plasma séparé soit mécaniquement, soit par simple repos des éléments figurés ne se trouve plus vis-à-vis de ces éléments figurés dans les mêmes rapports intimes qu'au moment de son issue des vaisseaux.

Est-ce à dire que le plasma extraglobulaire ne préexiste pas dans le sang circulant ?

Nous ne le croyons pas.

Son existence est prouvée dans certains cas *in vivo* par l'observation des vaisseaux des membranes natatoires ou du mésentère de la grenouille.

Chez l'homme son existence est évidente dans certains états pathologiques. Le volume du sédiment est trop petit dans certains sangs oligocytémiques par rapport au sang total pour que l'on puisse admettre que les globules ont contenu tout d'abord même la plus grande partie du plasma.

La sédimentation à type de chute purement mécanique des sangs hydrémiques s'explique très bien par la préexistence d'un plasma extraglobulaire abondant cause du peu de viscosité du sang.

Pour ce qui est du sang normal et des autres états pathologiques la constatation *in vivo* est impossible chez l'homme.

L'examen en goutte pendante du sang frais ne nous paraît pas pouvoir être démonstratif. On peut toujours dire qu'il s'agit d'un plasma artificiel.

Cependant son existence peut être mise indirectement en évidence par l'examen comparatif du sang et du sédiment.

Le sédiment obtenu par centrifugation d'un sang à coagulation très retardée en tube simple ou d'un sang à coagulation normale en tube paraffiné à basse température permet d'obtenir des globules privés de plasma péri-globulaire, car les conclusions de Biemacki au sujet du sang oxalaté nous paraissent valables. L'examen d'une parcelle de sédiment sur le microscope, la différence d'étalement

lorsqu'on essaie de faire une lame témoignent d'une perte de viscosité qui ne peut guère s'expliquer sans faire intervenir la disparition d'un liquide interglobulaire.

Nous avons essayé d'utiliser les lames de sang sec.

Normalement on ne voit pas le plasma sur les lames soit non fixées, soit simplement fixées, soit fixées et colorées et quel que soit le degré d'hypercoloration.

Or le plasma constitue un liquide albumineux fixable et colorable. En centrifugeant du sang pur d'hémophile on peut obtenir un plasma optiquement vide au microscope. Si l'on étale ce plasma sur une lame bien propre, et si on le fixe et le colore par le bleu polychrome par exemple, on obtient une mince couche de coagulum albumineuse d'un bleu plus ou moins net.

Sur les lames de sang total cette lame n'est pas apparente. Et, à première vue, une lame de sang total ne diffère pas d'une lame faite avec le sédiment, les globules sont seuls apparents. Il nous a cependant semblé constater une moyenne différente du diamètre des hématies, mais nous n'avons pas fait de mensurations suffisamment précises pour affirmer quoi que ce soit.

Quoi qu'il en soit, l'état dans lequel se trouve le plasma ou sa constitution sont différentes dans le sang centrifugé et dans le sang total. Dans le premier cas on peut le colorer séparément ; dans le second, il n'est pas apparent. Il faut bien admettre que dans les conditions d'expérience, tout au moins le plasma et les globules forment un tout dans le sang total, quelle que soit la manière d'interpréter ce tout.

Si dans le sang normal, dans le sang d'hémophiles où le rapport du volume des globules au sang total est en moyenne

de 50 0/0 le plasma ne paraît pas il n'en est pas de même avec les sangs très anémiques, et en général, dans tous les cas où le rapport du volume des globules au sang total est très inférieur à la normale. Souvent les préparations sèches de sang d'anémie pernicieuse présentent une mince lame colorée, semée d'éléments figurés. Ce fait coïncide avec la sédimentation rapide qu'on peut observer non seulement *in vitro*, mais sur le doigt même des malades. La goutte de sang qui vient sourdre de la piqûre se sépare en quelques secondes en une partie rouge et un liquide clair.

On peut donc penser que dans ces cas il y a dès le début de l'observation un excès de plasma péri-globulaire.

Tous ces faits conduisant à penser que le sang peu être considéré suivant la conception de Max Herz et de Biernacki comme un tissu. Ce tissu comprend un stroma, le stroma des globules et du plasma intra et extra-globulaire.

Dans le sang circulant le plasma extra-globulaire est normalement peu abondant et adhère aux globules et les globules adhèrent plus ou moins entre eux.

En dehors de la circulation le plasma intra-globulaire vient se joindre dans des proportions différentes au plasma péri-globulaire, suivant seraient les conditions d'expériences.

La proportion du plasma intra et extra-globulaire serait d ailleurs très variable pour un même sujet sous des influences variées. Les expériences de Holobut et de Biernacki ont montré que sous l'influence des variations de pression vasculaire le plasma péri-globulaire paraissait varier au sens inverse du plasma intra-globulaire, car les hématies se gonflent ou se ratatinent suivant les cas. Biernacki et Luxem-

bourg ont observé des phénomènes analogues en soumettant des animaux à des influences thermiques (12).

Les proportions du plasma intra et péri-globulaire varient encore dans les cas pathologiques et cela soit par apport d'élément liquide du dehors, soit par sécrétion exagérée des globules.

S'il en est ainsi. *In vivo* le plasma est absolument instable comme il doit être pour un milieu d'échange.

In vitro non seulement les plasmas de sang artificiellement incoagulables diffèrent les uns des autres, mais le plasma de centrifugation diffère du plasma de sédimentation spontanée.

Aucune de ces plasmas artificiels ne représente le seul plasma péri-globulaire circulant, ce sont des extraits liquides plus ou moins complets et transformés du sang.

In vitro le plasma de sédimentation spontanée varie pendant tout le temps de la sédimentation ainsi que le dit Biernacki. Pour étudier le plasma d'un sujet donné à un moment donné il faudrait une méthode idéale permettant de recueillir le sang et fixant immédiatement et parfaitement les globules. Tout en s'opposant à la coagulation.

Il semble que l'on ait le droit de se rallier à la théorie de Biernacki, d'Ott. Müller et de Grawitz et de considérer la sédimentation comme un processus à deux temps.

I. — Excrétion de plasma intra-globulaire.

II. — Sédimentation proprement dite.

Ces deux temps empiètent dans la réalité souvent l'un sur l'autre et si l'action de la pesanteur suffit, avec les réserves indiquées plus haut, pour expliquer la chute des

éléments séparés. Beaucoup plus obscure est le mécanisme des phénomènes qui en préparent l'action.

Il n'est pas douteux qu'un violent agent mécanique tel que la force centrifuge puisse provoquer tout le processus. Mais l'étude de la sédimentation spontanée du sang pur surtout par comparaison avec les autres méthodes tout en montrant la complexité des facteurs en jeu. Nous semble pouvoir éclairer un peu la question.

I. — Nous retiendrons en particulier la multiplicité du type des courbes et surtout les courbes présentant la sédimentation de transition et celles qui sont précédées d'un temps perdu, car elles rappellent la forme de toutes les courbes biologiques.

II. — Les modifications présentées par ces courbes sous des influences connues multiples : moment et durée de la prise du sang (obs. I, fig. 1) paroi du vase (obs. II, fig. 3) action des substances surajoutées (sérum, chlorure de calcium) (obs. V, fig. 6). Nous avons parlé de l'action du sérum à proposdes rapports avec la coagulation du sang : c'est une action qui ne peut être liée à un changement grossier de l'étatphysique ou chimique du sang.

III. — Les rapports mêmes avec la coagulation du sang, que nous avons rappelés plus haut. C'est-à-dire la coexistence de la sédimentation avec la coagulation retardée et les rapports des variations des deux phénomènes.

Nous croyons que quelle que soit la part de vérité contenue dans la théorie de la sécrétion du plasma par le globule il se passe dans le premier temps de la sédimentation des phénomènes complexes. Ils tiennent aux phénomènes d'osmose, d'hémolyse et sont du ressort de

l'étude de la résistance globulaire au sens large du mot. D'autre part, ce sont des phénomènes d'ordre plus élevé que ceux d'une simple cytolyse, et le premier moment de la sédimentation tout au moins est un phénonème biologique puisque lié à un phénomène biologique la coagulation et soumise à des influences biologique comme celle du fibrinferment.

Nous pensons que l'étude de la sédimentation spontanée du sang pur, étude d'un sang encore vivant, pourra permettre en complétant les autres procédés d'étude d'aller plus avant dans la connaissance de cette période *vivante* de la sédimentation.

Et nous pensons aussi que la clinique doit pouvoir tirer son profit de l'étude plus approfondie d'un phénomène pathologique n'existant que dans les sangs altérés par des causes pathologiques ou expérimentales.

OBSERVATIONS

Nous ne présentons ici que quelques observations et quelques dessins. Pour prouver la réalité des théories qui nous ont intéressé dans nos recherches il faudrait une longue série de faits dûment établis. Nous ne voulons qu'expliquer ici notre pensée par des images.

OBSERVATION I

Pneumonie suppurée, sans anémie hyperleucocytose

Femme L..., cinquante ans. Lariboisière. Salle Trousseau nº 3.

Fièvre 39°6. Expectoration abricot mêlée de crachats purulents.

Sang. — *Hémoglobine :* Sahli 92. Tallgvisst 96 (pas de marge sur le buvard). Sang rouge foncé.

Hématies : 4.704.000. Ni poïkilocytose, ni anisocytose (Zeiss).

Hématoblastes : Isolés nombreux (dans la cellule de l'appareil Zeiss).

Leucocytes (Zeiss) : 22.400.

Sang sec. — I. Acide chromique + Giemsa dilué. — I. Jenner donnent :

Polyn. bien conservés...	92,5	o/o (20.720 par mm³)
Moyens mous.....	2,5	o/o
Lymphocytes.....	3	o/o
Eosinophiles.....	1	o/o
Mastzellen.....	o	
Grands mous.....	o	
Nyclocytes neutrophyles.	1	o/o

Coagulation à 20 degrés.

I. *Doigt.* — Coule mal, il faut deux piqûres. Prise dans deux minutes trente secondes.

Coagulation totale sans sédimentation en dix minutes.

Rétraction nulle après vingt-quatre heures.

II. *Veine.* — Trois tubes simples en deux minutes trente secondes. Coule en jet, puis s'arrête spontanément.

Premier tube : Eclaircissement du bord du ménisque en cinq minutes.

Coagulation plasmatique débute en quatorze minutes vingt-cinq secondes.

Arrêt de la sédimentation après vingt-sept minutes. Le plasma alors = 16,74/40.

Coagulation totale en quarante-trois minutes.

Rétraction nulle en cinq heures. Légère le lendemain.

Deuxième tube : Eclaircissement du bord du ménisque en cinq minutes.

Coagulation plasmatique débute en huit minutes trente-six secondes.

Sédimentation s'arrête à 17,77/40 en vingt-six minutes trente secondes.

Coagulation totale en quarante-trois minutes.

Rétraction en cinq heures latérale très légère.

Troisième tube : Sédimentation *idem*.

Coagulation plasmatique en huit minutes.

Arrêt de la sédimentation en vingt-six minutes à 21/40.

Coagulation totale en quarante-six minutes.

Rétraction nulle en cinq heures, légère le lendemain.

Plasma ocre translucide.

Sérum très jaune.

Pas de redissolution du caillot ou d'émiettement.

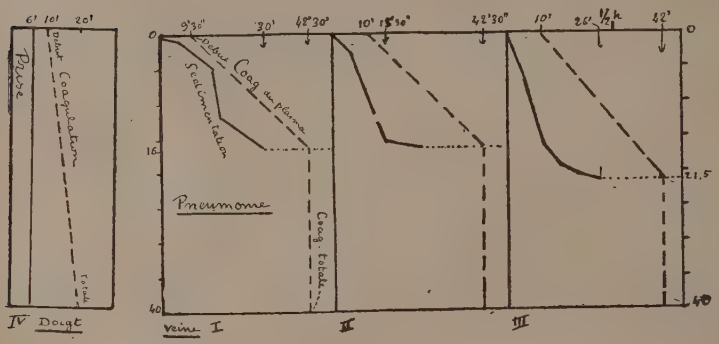


FIG. 1. — On voit les indications différentes fournies par le sang capillaire et par le sang veineux.

On peut constater aussi les variations de la courbe de sédimentation sur trois tubes prélevés rapidement. Nous pensons que dans le cas présent la compression du bras par une ligature nécessitée par l'agitation de la malade a dû jouer un rôle : la coagulation n'a pas été influencée, mais la sédimentation sous l'action de la stase s'est rapprochée peu à peu du type mécanique.

OBSERVATION II

Hémophilie familiale

B..., trente ans (malade dont nous avons publié l'histoire au Congrès de Paris, 1907).

4 novembre 1907. — N'a pas en ce moment de grands accidents. N'a pas eu d'injection de sérum depuis un mois.

Le matin à jeun, température 37 degrés. Température du laboratoire 18 degrés.

N'a jamais eu d'anémie. Aujourd'hui : Hémoglobine 100 (Sahli). Coagulation :

Sang du doigt. — Prise par goutte en cinq minutes. Coagulation débute en treize minutes, totale en trente minutes sans sédimentation. Exsudation d'une goutte de sérum en quarante minutes. Rétraction supérieure et supéro-latérale, débute en deux heures. Reste légère. Pas de redissolution du caillot. Emiettement léger du caillot rouge.

Le quart supérieur du caillot était dès le début beaucoup plus clair que les trois quarts inférieurs et la limite des deux portions assez nette : il semble donc qu'il y ait eu une ébauche de sédimentation.

Sang veineux. — Prise rapide d'un sang très foncé. Quatre tubes en deux minutes.

Premier tube : Simple. Sédimentation retardée, débute en dix-huit minutes. Lente, puis s'accélère, puis se ralentit. S'arrête à 15/40 au bout de deux heures et demie.

Coagulation débute au bout de six heures environ. Terminée ?

Le lendemain. rétraction supérieure et latéro-supérieure

légère. Caillot blanc solide ; caillot rouge friable. Sérum transparent *très clair*. Pas de redissolution en trente-six heures.

Deuxième tube : *Paraffiné*. Sédimentation retardée (trente-six minutes) et allongée. Quatre heures = 13,5/40.

Coagulation se fait pendant la nuit. Caractère du caillot et du sérum comme pour le premier tube.

Troisième tube : Centrifugation donne un sédiment constant de 25/40.

Quatrième et cinquième tubes : Viscosités. 18 degrés, pipette de Duclaux.

Sang total : 1 centimètre cube = XX g. + I g. en une minute quarante-cinq secondes.

Plasma : 1 centimètre cube = XX g. + I g. en quarante-cinq secondes.

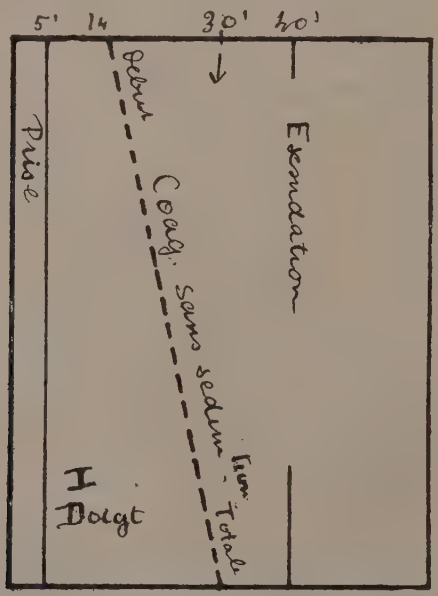


FIG. 2. — Montre les caractères atténués des lésions du sang au doigt.

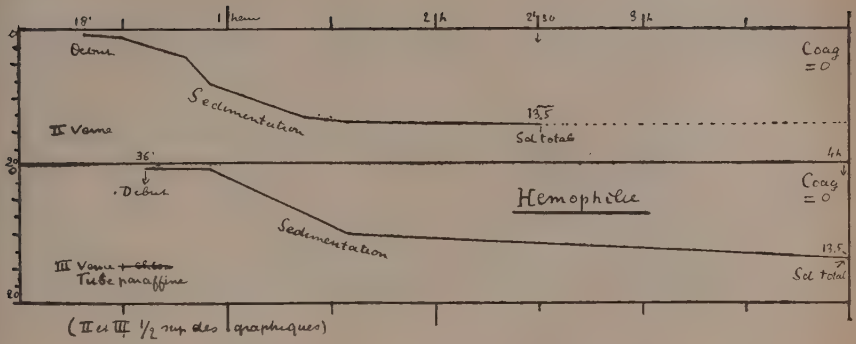


Fig. 3. — II. Montre la sédimentation avec période d'attente longue, puis sédimentation de transition, sédimentation accélérée et dernier tassement. La sédimentation est totale bien avant le début de la coagulation. Il semble dans ces sortes de cas que les globules se séparent lentement de leur plasma intra-globulaire.

La sédimentation retardée et lente coïncide avec un grand retard de coagulation.

III. — Vase paraffine qui retarde la coagulation. Ce graphique montre que la courbe de sédimentation est retardée et allongée. Il semblerait donc que la paroi paraffinée qui permet la sédimentation dans les sangs très coagulables ne fasse que la permettre et ne la produise pas, puisque dans ce cas d'hémophilie et dans une série d'autres observations où la sédimentation existe en dehors de l'influence de la paroi du vase la paraffine retarde la sédimentation.

Dans les deux graphiques les rapports de la sédimentation et de la coagulation sont mis en bordure.

(*N. B.* — La hauteur du sang était de 40 millimètres. Nous n'avons représenté que la partie utile des graphiques.)

OBSERVATION III

Hémophilie familiale

B... Même malade que dans l'observation II.

3 décembre 1907. — Pas d'accidents. Pas d'anémie. Hémoglobine 100.

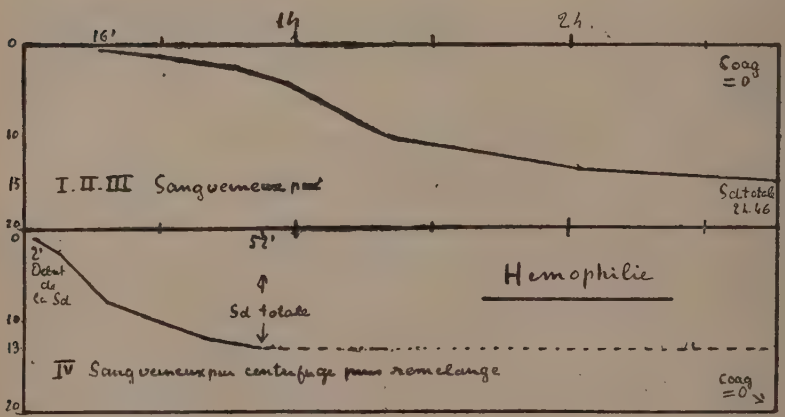
Sang veineux. — Sept tubes en quarante-cinq secondes.

Tubes I, II et III : Même type de sédimentation qu'au dernier examen.

Toujours sérum très clair (pas de pigments). Rétraction mauvaise.

Le caillot emprisonne toutes les hématies, mais le caillot rouge est très mou. Pas de redissolution.

Tube IV : Prise en dix secondes. Centrifugation électrique immédiate pendant une heure et demie jusqu'à la limpidité absolue du plasma (Vérification en goutte pendante). Mélange avec une tige paraffinée, doucement pendant cinq minutes. Repos = Sédimentation en deux minutes se rapproche du type méca-



(la moitié sup des deux graphiques est seule reproduite)

Fig. 4. — Le graphique supérieur représente la courbe moyenne des trois premiers tubes (très peu différents les uns des autres) avec temps perdu et les trois périodes.

Le graphique inférieur ne présente pas de temps perdu et débute par une chute assez rapide qui se ralentit progressivement comme dans une sédimentation mécanique. Il semble que le plasma extrait par centrifugation des globules ne soit plus capable de former un tout avec ces derniers.

nique. Terminée en cinquante-deux minutes = 12, 57/40. La coagulation débute bien après l'arrêt de la sédimentation, soit trois heures après la prise (une heure quinze minutes après l'abandon du tube sur son support) et se termine en trois heures quarante-cinq minutes.

OBSERVATION IV

Hémophilie familiale

C..., vingt-huit ans. Sans accidents actuels.

Pas d'anémie (malgré le teint pseudo-anémique.) Hémoglobine 100. Température 37 degrés. Température du laboratoire 21 degrés.

Doigt. — Prise en une minute. Pas de sédimentation. Coagulation débute en cinquante minutes, totale en une heure quinze minutes.

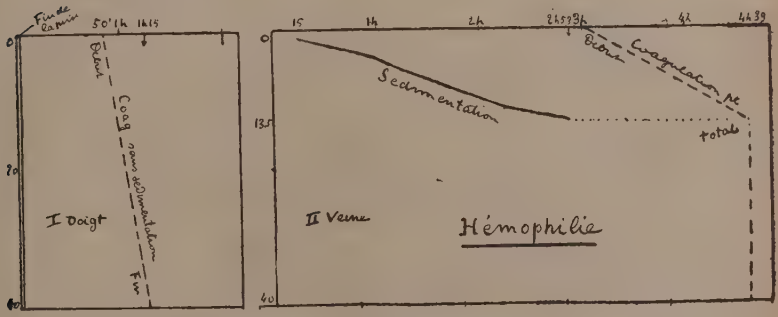


Fig. 5. — Montre l'opposition des deux sangs.
Montre pour la veine une coagulation retardée, mais à courbe plus courte et plus plate que dans le cas de B... La coagulation est plus précoce. Noter la coïncidence de la coagulation plus rapide avec une viscosité moindre du sang total, un caillot blanc moins dense (moins fibrineux) et une sédimentation plus rapide se rapprochant davantage du type mécanique.

Veine. — Viscosité du sang total. (Pipette de Duclaux). 1 centimètre cube = XX g. + I g. en une minute trente-cinq secondes à 21 degrés.

Coagulation, sédimentation retardée quinze minutes. Totale en deux heures cinquante-trois minutes ; atteint 13,5/40. La coagulation débute en trois heures et est totale en quatre heures trente-neuf minutes. La rétraction nulle en six heures est légère le lendemain. Le caillot blanc assez mou est seul rétracté. Sérum très clair. Pas de redissolution. Pas d'émiettement secondaire, mais d'emblée un certain nombre de globules rouges ont échappé au caillot.

OBSERVATION V

Hémophilie familiale

M. L..., douze ans. Accidents spontanés actuels : arthrite hémophilique du genou datant de dix jours, fluctuante.

Pas d'anémie.

10 décembre 1907. — A midi à jeun, température 37 degrés. Température du laboratoire 18 degrés.

Doigt. — Prise assez difficile en quatre minutes. Coagulation totale sans sédimentation en neuf minutes.

Veine. — Prise facile de huit tubes en une minute.

Tubes I et II : Sédimentation retardée dix minutes. Courbe en *S* très manifeste. Période de ralentissement très prolongée. La sédimentation s'arrête à 18,5/40 en cinq heures. La coagulation plasmatique a déjà débuté en quatre heures trente-cinq minutes, elle se termine dans la nuit (incomplète encore au bout de six heures). Le lendemain caillot blanc très mou, tremblottant. Le caillot rouge est plus dense.

Il semble qu'il y ait très peu de fibrine et que la densité du caillot rouge tiennent à la masse des hématies.

Le caillot blanc après aspiration du sérum s'aplatit en mince toile sur les parois du tube.

Pas d'émiettement ni de redissolution, mais d'emblée purée globulaire au fond du tube.

Sérum jaunâtre *très clair* un peu opalescent.

Troisième tube : Sang plus deux gouttes de sérum antidiphtérique du 5 décembre 1907. Sédimentation très évidente au bout de quinze minutes en *S* beaucoup plus rapide que dans

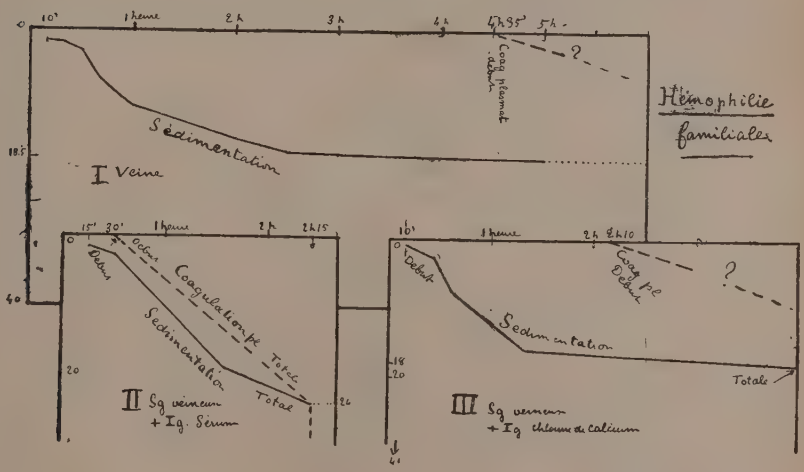


Fig. 6. — Le premier graphique montre une courbe typique de sang veineux d'hémophile.

Le deuxième montre l'activation par le sérum à la fois de la coagulation et de la sédimentation. Il ne s'agit pas pour la sédimentation d'un processus mécanique, car la sédimentation est modifiée dans sa vitesse non dans la forme de sa courbe. Il ne faudrait pas conclure du volume moindre du sédiment à l'excrétion finale plus grande de plasma intra-globulaire, car la colonne plasmatique comprend aussi les deux gouttes de sérum antidiphtérique.

Le troisième graphique montre le CaCl activant parallèlement les deux processus, mais d'une façon moins intense que le fibrinferment.

les tubes de sang pur. Arrêtée à 24/40 par la coagulation qui débutait en vingt minutes, se termine en deux heures quinze minutes.

Rétraction nulle en six heures. Nette sur toute la hauteur le lendemain.

Caillot blanc beaucoup plus dense que dans I et II. Sérum comme I et II. Pas de redissolution ni de purée globulaire.

Quatrième tube : Sang + I g. de CaCl à 2 o/o.

Sédimentation débute en sept minutes. Courbe en *S* avec dernière période beaucoup plus allongée que dans le tube à sérum.

La sédimentation atteint 18/40.

Coagulation débute en deux heures dix minutes, dure plus de six heures.

Rétraction le lendemain légère du caillot blanc.

Sérum comme les précédents.

Caillot comme pour le tube à sérum.

Pas de redissolution.

CONCLUSIONS

I. — Les phénomènes biologiques de la coagulation du sang doivent être étudiés avec des techniques très précises et faciles à reproduire en série.

A la prise de sang au doigt il faut joindre de façon presque constante, ou préférer, la prise de sang veineuse.

Cette dernière seule permet l'étude nuancée des phénomènes dans les cas pathologiques.

II. — Parmi ces phénomènes, nous avons consacré une grande partie de notre travail à l'étude de la coagulation plasmatique et de la sédimentation.

La sédimentation spontanée du sang pur est un phénomène pathologique auquel succède la coagulation plasmatique et le caillot couenneux.

Les conditions d'apparition de la sédimentation spontanée et ses caractères sont très variables suivant les cas.

On peut cependant distinguer dans un schéma :

1° La sédimentation rapide, dont les sangs d'anémiques constituent le type ;

2° La sédimentation lente, dont les sangs de grands hémophiles sont l'exemple le plus net.

III. — L'étude des courbes de sédimentation semble

montrer qu'il ne s'agit pas d'un phénomène purement physique, mais que la chute des globules est précédée d'un acte biologique soumis à de nombreuses variations.

L'intérêt de nos constatations est de pouvoir proposer certaines hypothèses sur la constitution du plasma circulant.

Vu : le président de la thèse
GAUCHER

Vu : le Doyen,
LANDOUZY

Vu et permis d'imprimer :
Le Vice-Recteur de l'Académie de Paris
LIARD

BIBLIOGRAPHIE

1. Arloing. — C. R. de la S. de Biologie, 1901, p. 675.
2. Arthus. — Sur la genèse du fibrinoferment. (*C. R. de la S. de Biol.*, 1903, n° 32, p. 1350.)
3. Bensaude. — Traité de diagn. de Debove et Achard, t. II.
4. Bezançon et Labbé. — Traité d'hématologie clinique.
5. Biernacki. — Ueber die chemische constitution des pathologischen Blutes. (*Wiener Med. Wochenschrift*, nos 43 et 44, 1893.)
6. — Ueber beziehung des Plasmas zu den rothen Blutkorp, erchemvolumbestimmung. (*Zeitsch. f. physiol. Chemie*, XIX, liv. II, p. 201.)
7. — Blutkœrperchen und Plasma in ihren. gezenseitigen Beziehungen. (*Wienn. med. Wochenschrifs*, nos 36 et 37, 1894.)
8. — Untersuchungen uber die chemische Blutschaffenheit bei pathologischen insbesondere bei armæmischen Zustœnde. (*Zeitschr. f. Klin. Med.*, XXIV, 1894.)
9. — Zur Methodik der Blutuntersuchungen. (*Centralb. f. innen Med.*, n° 31, 1894.)
10. — Weintere Beobachtungen uber die spontane Blutsedimentirung. (*Zeitsch. f. physiol. Chemie*, XXIII, p. 368, 1897.)
11. — Die spontane Blutsedimentirung als eine wissenschaftliche und pratkische klinische Untersuchungsme-

thode. (*Deutsche medicinische Wochenschrifft*, nos 48 et 58, 1897.)

12. — Un « microsédimensateur » pour les recherches d'hématologie clinique. (*Wien. klin. Wochensch.*, 1906, n° 18, p. 539.)

13. Bratz. — *Munch. Med. Wochenschr.*, 1902, p. 1157.

14. Dastre. — Sur les causes initiales de la coagulation. Caractère erroné de la doctrine classique. (*C. R. de la S. de Biol.*, 1903, n° 32, p. 1342).

15. — Résistance vitale des leucocytes dans l'acte de la coagulation. (*C. R. de la S. de Biol.*, 1903, n° 32, p. 1343).

16. — La production du fibrinoferment, phénomène cadavérique ou phénomène d'activité normale du leucocyte vivant. (*C. R. de la S. de Biol.*, 1903, n° 32, p. 135.)

17. Dastre, Henri (Victor) et Stodel. — De la prétendue leucocytose provoquée par la propeptone. Action de la peptone sur la lymphe. (*C. R. de la S. de Biol.*, 1903, n° 32, p. 1347.)

18. Geneuil. — Th. Bordeaux, 1906.

19. Grenet. — Thèse de Paris, 1905.

20. Grawitz. — Verhæltnis der roter Blutk. z. Blutplasm. (*Klin. Path. d. Blutes.* Leipzig, 1906, p. 125.)

21. Hayem. — Leçons sur les maladies du sang, 1900.

22. — Du sang, 1889.

23. Herz (Max). — Blutkrankeiten. (*Arch. f. path. anat. una Physiol.*, XXX, p. 339, 1893.)

24. Holobut. — Ueber die Beziehung zur. Blutdruch und

Zusanmenbeziehung des Blutes. (*Wien. Klin. Wochinschr.*, 1905, n° 491.)

25. Iscovesco et Salignat.—*S. de Biol.* Séance du 28 déc. 1907.

26. Kœppe. — Die semipermeable Wand d. Erythrocyten. (*Pflueger. Arch.* Bd. 107, 1905, p. 86, 187.)

27. — *Arch. f. Anat. und Physiol.*, 1899, p. 504.

28. Luxenburg. — Beitræge zur Hæmatologie der fungtionnellen Neurosen. (*Zentralbl. f. inn. Med.*, 1899, n° 21).

29. Malassez. — Sur les prétendus liquides conservateurs ou fixateurs des globules rouges et les erreurs qu'ils peuvent causer dans les mensurations et constatations du volume de ces derniers. (*C. R. de la Société de Biologie.* S. du 23 mai 1896.)

30. Marcano. — De l'action du formolsur les globules rouges dusang. (*Arch. de Méd. expériment.*, n° 3, 1re année.)

31. — De la sédimentation spontanée du sang par le formol. (*C. R. de la S. de Biol.*, 31 mars 1900.)

32. — Présentation d'un hémostéréomètre par M. le Prof. Bouchard. (*B. de l'Acad. de Méd.*, 31 juillet 1900.)

33. — Etude clinique du sédiment sanguin (Hémosténomètrie).(XIIIe Congrès de Médecine. *Sect. de Path.int.*, 1900.)

34. — La sédimentation spontanée du sang et l'hémostéréométrie. (*Journal de Physiol. et de Path. géné.*, 1901, n° 2, p. 157–182) (A consulter pour la biblio graphie.)

35, 36, 37. Milian. — C. R. de la Soc. de Biol., 1901, p. 556, 577 et 703.

38. — Prem. médicale, 1902.

39. Muller (Ottfrild). — Beobachtungen über spontan Blutsediment. Berlin, 1898.

40. Stassano. — Rôle des diverses espèces de leucocytes dans la coagulation du sang. (*C. R. de la Soc. de Biol.*, 1903, nº 32, p. 1354.)

41. Stodel. — Influence de la dilution sur le temps de coagulation du sang *in vitro*. (*C. R. de la Soc. de Biol.*, 1903, nº 32, p. 1352.)

42. Widal et Bensaude. — Congrès de Nancy, 1896. Sero diagn. de la fièvre typh.

43. Widal. Abrami et Brulé. — Différenciation de plusieurs types d'ictères hémolytiques par le procédé des hématies déplasmatisées. (*Presse méd.*, 1907, nº 81, p. 641.)

Imp. spéciale de la Librairie Rousset, 12, rue Monsieur-le-Prince